UNIVERSITÉ D'ALGER

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 1922 — N° 7

L'HYPERAZOTEMIE AU COURS DU PALUDISME

Ses relations avec certaines formes d'accidents pernicieux

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement, le 28 Juin 1922

PAR

Charles-Amand BÉLOT

Décoré de la Croix de Guerre

Interne du Dispensaire de la Ville d'Alger
Ex-Externe des Hôpitaux

Président honoraire de l'Association Générale des Etudiants d'Alger.

né à Mostaganem, le 8 Juin 1897

MEMBRES DU JURY :

MM. SOULIÉ, professeur de Pathologie générale et de Microbiologie	*Président.*
ARDIN-DELTEIL, professeur de clinique médicale	*Juges.*
M. RAYNAUD, Agrégé (Médecine)	
SÉNEVET, *Agrégé* (Histoire naturelle médicale et parasitologie	

ALGER

IMPRIMERIE A. IMBERT

1922

UNIVERSITÉ D'ALGER

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 1922 — N° 7

L'HYPERAZOTEMIE AU COURS DU PALUDISME

Ses relations avec certaines formes d'accidents pernicieux

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement, le 28 Juin 1922

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PAR

Charles-Amand BÉLOT

Décoré de la Croix de Guerre

Interne du Dispensaire de la Ville d'Alger
Ex-Externe des Hôpitaux

Président honoraire de l'Association Générale des Etudiants d'Alger.

né à Mostaganem, le 8 Juin 1897

MEMBRES DU JURY :

MM. SOULIÉ, professeur de Pathologie générale et de Microbiologie	*Président.*
ARDIN-DELTEIL, professeur de clinique médicale	*Juges.*
M. RAYNAUD, Agrégé (Médecine)	
SÉNEVET, *Agrégé* (Histoire naturelle médicale et parasitologie	

Alger. — Imp. Imbert, 5, rue Bruce.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN..... M. HERAIL (I. ✤.)
ASSESSEUR..... N...

PROFESSEURS

Anatomie	MM. WEBER (✲. ⚕. I. ✤).
	LEBLANC (✲. ⚕. I. ✤).
Anatomie pathologique	POUJOL (I. ✤).
Chimie biologique et toxicologie	MAILLARD (✲. ⚕. I. ✤)
Chimie minérale et organique	H. GUILLEMARD
Clinique médicale	ARDIN-DELTEIL (I. ✤).
Clinique chirurgicale	VINCENT (✲. I. ✤).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	CURTILLET (0. ✲. I. ✤).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	ROUVIER (✲. I. ✤).
Clinique ophtalmologique	CANGE (✲. I. ✤).
Clinique médicale infantile	GILLOT (I. ✤).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	N...
Histoire naturelle, médicale et parasitologie	TRABUT (✲. I. ✤. 0. ✺).
Histologie	ARGAUD (✲. I. ✤.).
Hygiène. Hydrologie et Climatologie.	CHASSEVANT (0. ✲. ⚕. I. ✤.)
Médecine légale	N...
Matière médicale et thérapeutique	HERAIL (I. ✤).
Pathologie générale et microbiologie.	SOULIE (✲. I. ✤).
Pharmacie	MUSSO (I. ✤).
Physiologie	TOURNADE (✲. ⚕).
Physique médicale	DUFOUR (I. ✤).

PROFESSEURS HONORAIRES

M. BATTANDIER (I. ✤). | M. MALOSSE, Théod (I. ✤. ⚕).

CHARGÉ DE COURS

Médecine opératoire..... M. CABANES (✲. ⚕).

AGRÉGÉS

Chirurgie	MM. COSTANTINI (✲. ⚕).
	LOMBARD (⚕).
Médecine	RAYNAUD (⚕).
	AUBRY (✲. ⚕).
Physiologie	GIRAUD (✲. ⚕).
Histoire naturelle médicale et parasitologie	SENEVET (⚕).

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Accouchements	MM. FUSTER (✲. ⚕. I. ✤).
Anatomie	FERRARI (⚕. A. ✤).
Pharmacie et matière médicale	N...

NOTA.- La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Je dédie cette thèse :

A la mémoire

De mon fils CHARLES

A mon Père et à ma Mère

Témoignage d'amour filial et de reconnaissance
pour tout ce qu'ils ont fait pour moi

A ma Femme

En gage de mon profond amour

A la mémoire de mes amis

A la mémoire de tous mes compagnons d'armes
du 74e R.I.T. et du 129e R.I.

Morts pour la France. (1914-1918)

A mes Grands-Pères.

A mes Sœurs.

A mon Frère.

A mon Oncle GEORGES.
Qui toujours m'entoura de son infinie bonté

A mes Beaux-Parents.

Témoignage d'affection et de gratitude

A Madame et Monsieur RUFFIEUX.

A Madame et Monsieur MELLET.

A ma Belle-Sœur.

A mon Beau-Frère.

A mon Maître.

Monsieur le Professeur HENRI SOULIÉ,

Professeur de pathologie générale et de microbiologie.

Médecin des Hôpitaux.

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, après nous en avoir inspiré le sujet.

Hommage de profond respect et d'affectueuse reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

A Monsieur le Docteur Ed. BENHAMOU.

Médecin des Hôpitaux.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Médecin de l'ambulance d'El-Kettar.

En reconnaissance sincère de ses conseils éclairés et des nombreuses marques d'encouragement qu'il ne cessa de nous prodiguer.

A mes Maîtres de l'Institut Pasteur d'Alger :

Monsieur le Docteur Ed. SERGENT,

Directeur

Le souvenir de l'accueil si aimable qu'il nous réserva ne s'effacera jamais de notre mémoire.

Monsieur le Docteur MAURICE BEGUET

Chef de laboratoire

Qui a bien voulu nous faire bénéficier de ses vastes connaissances et dont l'érudition n'a d'égale que son extrême affabilité.

Monsieur le Professeur agrégé SENEVET

Qui a bien voulu nous donner cette marque de sympathie de siéger dans le Jury de notre Thèse.

Témoignage de vive gratitude.

A mes Juges.

A tous ceux qui me sont Chers.

AVANT-PROPOS

RECONNAISSANT ENVERS MES MAITRES.
(Serment d'Hippocrate).

Cette reconnaissance du disciple, au moment de quitter l'Ecole et les Maîtres qui la lui firent aimer, nous tenons à l'exprimer aujourd'hui en tête de ce travail qui marque le terme de nos études médicales.

Reconnaissance sincère, toute remplie de chers souvenirs, elle s'adresse avec nos sentiments d'affection profonde à tous ceux qui guidèrent nos premiers pas dans la carrière choisie.

A notre premier Maître, Monsieur le Professeur GILLOT *qui nous initia à l'étude si complexe et si vivante de la Clinique.*

A nos Maîtres de la Faculté de Lyon, où nous appelèrent les premiers jours de notre mobilisation : Messieurs les Professeurs DELORE, ALBERTIN, DURAND *et* NICOLAS, *notre Médecin-Chef du Centre de Vénéréologie de la 14e Région dont nous n'oublierons jamais l'accueil rempli d'affabilité.*

A nos Maîtres des Autos-Chirs 11 *et* 22, *Messieurs les Professeurs* LAROYENNE *et* MARQUIS.

Et, à notre retour à Alger, à tous nos Maîtres de notre chère Faculté.

A Monsieur le Professeur VINCENT, *dans le service de qui nous fûmes externe faisant fonctions d'interne, s'adresse l'hommage de notre grande admiration avec toute la gratitude que nous lui conserverons pour les témoignages de bonté qu'il ne cessa de nous prodiguer.*

A Monsieur le Professeur TOURNADE *qui pendant deux années consécutives nous ouvrit les portes de son service à l'hôpital militaire de Vichy, mit sa bibliothèque à notre disposition, et voulut bien nous faire bénéficier de sa haute expérience.*

A Monsieur le Professeur ARGAUD *qui fut pour nous plus que le Maître puisqu'il nous honora de son amitié. Sa bienveillance ne se démentit jamais et nous n'oublierons pas l'empressement qu'il mit à nous être utile toutes les fois que nous fîmes appel à lui. Qu'il veuille bien agréer ici nos remerciements sincères.*

A Monsieur le Docteur MARINI, *qui ne nous ménagea jamais ses précieux conseils.*

A Monsieur le Professeur J. M. ROUVIER *dont les leçons magistrales resteront toujours gravées dans notre mémoire et qui sut nous faire aimer l'obstétrique.*

A tous les Maîtres qui s'efforcèrent de nous faire bénéficier de leur science et qui nous donnèrent des marques de leur extrême bienveillance : Messieurs les Professeur ARDIN-DELTEIL, CANGE, CURTILLET, LEBLANC, POUJOL, MAILLARD, HÉRAIL, RAYNAUD, LOMBARD, COSTANTINI *et* AUBRY.

A Messieurs les Chefs de Clinique MAURY, DUBOUCHER, COUDRAY, POUGET, DUPUY-D'UBY, MOSCA, *dont nous ne saurions oublier la grande sollicitude à notre égard.*

A Monsieur le Docteur MONTPELLIER, *Chef des Travaux d'Anatomie Pathologique, avec notre particulière estime.*

Ces années d'études, dont la longueur nous apparaissait décevante lorsque nous les abordâmes, nous procurèrent les joies réconfortantes d'amitiés sincères.

Puisque sonne aujourd'hui l'heure des séparations prochaines nous voulons accorder ici un souvenir ému à tous ces compagnons de notre jeunesse universitaire.

Amis de l'Association Générale, dont nous éprouvâmes pendant notre présidence, les qualités de cœur et les sentiments de camaraderie, recevez ici notre plus cordial salut.

Notre plus affectueux souvenir aux amis fraternels BONNET *et* ROBERT *qui furent les compagnons des bons et des mauvais jours.*

Aux grands amis JAHIER, *dont jamais nous n'oublierons le dévouement émouvant;* FABRY, GRUNY, TRAVAIL, BARTHÉLEMY, HOUEL.

Notre tribut de reconnaissance resterait incomplet si, parmi tous ces chers souvenirs, nous ne consacrions ici la pieuse mémoire de nos camarades de tranchées glorieusement tombés à nos côtés pour le sacrifice suprême.

Pour avoir vu, de leurs yeux, à jamais éteints, et touché de leurs mains, que la mort a glacées, le fond douloureux du cycle pitoyable ils ont ennobli dans notre cœur la mission choisie, grande entre toutes, celle qui nous attend demain.

INTRODUCTION

Le temps n'est plus où la seule observation clinique suffisait à déterminer le pronostic des maladies infectieuses. La gravité d'une infection ne se juge plus exclusivement par l'apparition , généralement tardive, de symptômes alarmants, tels par exemple qu'un délire ou une tachycardie, mais découle aussi des renseignements de la plus haute valeur fournis par le laboratoire. Au premier rang de ces moyens nouveaux d'investigation se place incontestablement la recherche systématique du taux de l'urée sanguine.

C'est ainsi que pendant ces dernières années de nombreux observateurs ont poursuivi la recherche et l'étude de l'hyperazotémie au cours de la plupart des maladies infectieuses.

A la période d'état de la *Pneumonie*, (Guy Laroche et Bodin) elle existe dans la porportion assez élevée de 67 pour 100 des cas pour revenir à la normale pendant la convalescence.

Dans la *Broncho-Pneumonie* (Achard et Leblanc), elle coïncide avec l'augmentation parallèle du coefficient uréo-secrétoire. Elle n'a été que très rarement signalée dans la *Tuberculose* où il semble que l'on doive la considérer comme exceptionnelle.

De nombreux auteurs la retrouvent dans les *Infections-Typhoïdiques*. Rathery et Vanstenbeerghe ne la rencontrent que dans les états méningés. L'apparition des symptômes nerveux s'accompagne de l'élévation du taux de l'urée sanguine et leur intensité est d'autant plus

grande que la rétention est plus forte. Avec une albuminurie légère, Jouve Balmelle, trouve des taux d'urée considérables dans les formes ataxo-adynamiques des fièvres typhoïdes (0 gr. 50 à 4 gr.), Achard, Leblanc et Rouillard, notent en même temps l'élévation de la Constante, égale à 2, dans un cas qu'ils eurent l'occasion d'observer.

Chez le nourrisson, dans les gastro-entérites aigües et suraigües ainsi que dans les entérites aigües à forme méningée, Nobécourt et Maillet la rencontrent variant entre 0,50 et 0,75. Ele n'existerait pas dans les entérites suraigües simples, mais dans les entérites subaigües compliquées de broncho-pneumonie. (1.44).

Elle oscille dans le *Choléra indien* entre 1 et 5 grammes (Valk et Langen).

Froin et Marie observent dans le *Choléra nostras* une rétention peu élevée avec une crise ureïque terminée dans les sept premiers jours de la maladie.

Elle est signalée par Mattei et Lesieur au cours des *Entérites urémigènes*, caractérisées par une diarrhée persistante et tenace.

Dans la *Spirochétose Ictéro-Hémorragique* elle est fonction de la gravité de l'atteinte. Le taux de l'urée, surtout très élevé pendant la première période, se rapproche de la normale au cours de la période intercalaire, pour remonter à nouveau pendant la rechute sans atteindre pourtant le chiffre du premier stade fébrile. Il revient vers la normale au cours de la convalescence mais il n'est pas rare de le voir se maintenir pendant plusieurs jours après la chute de la température. Dans les formes graves le taux de l'azote résiduel parait proportionnellement plus élevé que celui de l'azote ureïque. C'est dans les formes anictériques et dans les formes méningées pures ainsi que dans celles accompa-

gnées d'un syndrome de dilatation cardiaque que l'urée se rencontre à son taux le plus fort. (Costa et Troisier).

Dans les *Ictères infectieux* l'azotémie constante (Merklen) s'accompagne toujours d'une azoturie abondante (Ameuille). Elle atteint souvent dès qu'on peut la constater un taux supérieur à un gramme et précède l'ictère de plusieurs jours. (*Azotémie préictérique*, Lemierre). Dans les *Ictères graves*, l'albuminurie est toujours minime et transitoire et l'azotémie très forte (7 gr. 64 dans un cas de Merklen).

Dans les *Méningites Cérébro-Spinales*, *Tuberculeuses*, *Streptococciques* des enfants elle a été vue par Nobécourt et Maillet.

Elle a été recherchée et constatée dans les *Angines aigües*, la *Diphtérie hypertoxique*, les *Streptococcémies*, les *Endocardites infectieuses* où elle atteint parfois un taux élevé, dans l'*Encéphalite léthargique* qu'elle accompagne constamment (Laporte et Rouzaud).

Achard et Leblanc dans un cas de *Rhumatisme Articulaire aigu*, trouvent avec une constante de 0,281 une azotémie de 1 gr. 82. Au cours de la *Grippe* elle est de constatation courante ; elle atteindrait son maximum à l'apogée de la température et des complications pulmonaires (Gilbert, Chabrol et Dumont). Libert la donne comme très augmentée et progressive dans les formes hypertoxiques terminées par la mort.

Jean Manet, dans sa thèse, nous la montre d'intensité très variable au cours de la *Rougeole*. Elle est toujours très forte dans les rougeoles compliquées d'accidents pulmonaires et s'abaisse lorsque surviennent des poussées d'entérite aigue.

Dans la *Variole* (Manet) elle est toujours très élevée au début de la suppuration, plus prononcée dans les varioles confluentes et hémorragiques secondaires.

C'est dans la forme ataxo-adynamique que les plus fortes rétentions ont été relevées (3.001). Elle revient toujours à la normale avec la température.

Dans le *Typhus Exanthématique* (Manet, Benhamou, Jahier et Barthélemy) le taux de l'urée est en rapport avec la gravité de l'affection. Les taux élevés accompagnent toujours les phénomènes nerveux graves, l'ataxo-adynamie, les crises convulsives, le méningisme.

Elle n'a été dans le *Paludisme*, signalée que d'une façon accidentelle.

En 1915, chez un paludéen en pleine crise avec accidents cérébraux, Rathery et Vanstenbeerghe rencontrent un taux d'urée sanguine de 1 gr. 27 pour 1.000. Gilbert, Chabrol et Bénard, en 1917, trouvent 6g,45 d'urée par litre dans le sang d'un malade atteint d'une *bilieuse hémoglobinurique* survenue à Paris chez un homme, âgé de 31 ans, impaludé en Orient en 1916 et rapatrié de Salonique. Ameuille, Sourdel et Marcorelle rapportent en 1918, à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, l'histoire détaillée d'un malade qui présentait une *fièvre bilieuse hémoglobinurique* avec une hyperazotémie de 6 g. 57 la veille de sa mort.

Tels sont succintement indiqués les résultats fournis par la recherche de la rétention azotée dans les maladies infectieuses.

Nous avons voulu — à notre tour — étudier cette hyperazotémie dans le paludisme et aller plus avant dans l'étude de ce problème si intéressant sur lequel Benhamou et Jahier ont, dans un travail récent, attiré l'attention.

Pour ce faire, nous grouperons dans un premier chapitre les observations de malades que nos Maîtres, avec leur obligeance coutumière, ont bien voulu nous communiquer et nous envisagerons d'abord quelle peut être

la physio-pathologie de l'hyperazotémie dans le paludisme ; les rapports étroits qu'elle présente avec les formes graves nous amèneront ensuite à passer brièvement en revue les différents accidents pernicieux ainsi que leur pathogénie. Nous verrons que cet élément de gravité qui paraît conditionner l'éclosion des accidents comateux et soporeux doit venir s'ajouter aujourd'hui aux divers facteurs pathogéniques décrits par les auteurs classiques.

Des faits cliniques, nous tâcherons de dégager, à la fois, la symptomatologie et le diagnostic de l'hyperazotémie, de même que nous essayerons de déduire, d'après le taux de l'urée sanguine, ses règles pronostiques dans le paludisme.

Ces règles nous ont paru suffisament importantes pour que nous décrivions, dans un deuxième chapitre, à l'usage du praticien éloigné de tout laboratoire les techniques du dosage de l'urée et de la réaction de Hay qui lui fourniront les éléments indispensables à l'établissement du pronostic.

Quelques considérations thérapeutiques viendront enfin terminer notre modeste travail et nous montrerons que la quinine « remède spécifique » du paludisme est le médicament de choix dont l'administration précoce suffit à réduire l'hyperazotémie, cette compagne dangereuse des manifestations palustres.

CHAPITRE PREMIER

LES FAITS CLINIQUES

L'Hypérazotémie ne se rencontre pas constamment au cours du paludisme. Depuis le mois de décembre 1921 nous dosons systématiquement l'urée sanguine de tous les paludéens que nous avons l'occasion d'observer. Deux, sur les cinq que nous vîmes à l'Infirmerie Municipale, étaient des hyperazotémiques. Nous nous garderons bien d'établir une statistique sur un aussi petit nombre de faits ; mais les recherches effectuées de différents côtés laissent à penser que l'hyperazotémie est de constatation fréquente au cours du paludisme. Nous avons pu facilement en réunir un certain nombre d'observations que nous classerons pour la commodité de notre description, en 4 paragraphes :

I. *Paludisme* d'allure normale et *Hyperazotémie.*

II. *Paludisme* d'allure grave sans *Hyperazotémie.*

III. *Paludisme* d'allure grave et *Hyperazotémie.*

IV. *Paludisme* et recherche du coefficient urotoxique.

I. Paludisme d'allure normale et hyperazotémie

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de MM. Soulié et Gruny)

Tierce maligne.

Ch... Saïd, journalier, âgé de 22 ans entre à la salle Pasteur le 4 Novembre 1921 pour paludisme.

Il aurait contracté son paludisme en Albanie où il fit campagne pendant l'année 1918.

Au mois de Juin 1921, il eut, pendant une dizaine de jours, des accès francs journaliers, puis des accès revenant tous les deux jours. Il ne suivit aucun traitement.

A son entrée le foie et la rate hypertrophiés débordent d'un travers de doigt les rebords costaux et sont douloureux à la palpation.

On trouve, dans le sang, des schizontes et des croissants de plasmodium falciparum en abondance.

L'analyse des urines donne :

Urobiline : réaction très fortement positive.

Indoxyle : faible.

Pas d'albumine, ni pigments, ni sels biliaires.

Index hypobromique du sérum en urée : 0.50 pour 1.000.

Le malade pèse 56 kilogs.

Les jours qui suivent Ch... fait des accès de température journaliers à 40°.

Il est mis au traitement quinique selon la méthode du service. L'anorexie et l'intolérance gastrique des aliments solides qu'il présentait disparaissent rapidement.

Il sort six semaines après l'institution du traitement qui a été poursuivi.

Plus d'hématozoaires, plus d'éléments anormaux dans les urines. Son poids a augmenté de 6 kg 800.

Le dosage de l'urée n'a pas été pratiqué à la sortie.

OBSERVATION II

(Due à l'obligeance de MM. Soulié et Gruny)

Fièvre quarte.

B... M..., maçon âgé de 30 ans habitant Alger, entre le 15 novembre 1921, à la Salle Pasteur pour bronchite et laryngite. Depuis deux mois il présente des accès paludéens typiques, irréguliers, suivis d'une sudation très abondante.

Le foie n'est que très légèrement hypertrophié. La rate dure et volumineuse déborde de 5 travers de doigts le rebord costal. Appétit conservé.

On trouve de nombreux schizontes de plasmodium malariæ dans le sang. Réaction de Wasserman négative.

Le malade reste apyrétique pendant tout le temps de son passage à l'hôpital.

Le 10 décembre on ne trouve pas d'hématozoaires dans le sang. La rate n'a pas diminué de volume.

Le 12 décembre le traitement quinique est institué. (Méthode de M. le Professeur Soulié) 2 grammes par jour.

Le 14 décembre . — Urée sanguine : 1 gr. 16.
id. Poids : 54 kg. 500.

Le 16 décembre. — Un frottis de sang ne renferme pas d'hématozoaires.

Le malade sort le 31 décembre. — L'état général est bon, les urines sont normales et la Rate n'est plus perceptible.

Poids : 64 kgs 500.

Urée sanguine : 0 gr. 45 pour 1.000.

OBSERVATION III

(Due à l'obligeance de MM. Soulié et Gruny)

Tierce maligne.

Fo... Jean, journalier, âgé de 17 ans et demi, est hospitalisé Salle Pasteur, le 25 novembre 1921, pour Bronchite et Fièvre. Il réside à Staouéli.

Interrogé sur ses antécédents pathologiques, il ne signale que l'existence d'un Paludisme dont il ressentit, au mois d'août 1921, les premières manifestations. Il suivit à cette époque un traitement quinique qui amena la disparition de la fièvre. Depuis une quinzaine de jours il a rechuté. L'étalement et la coloration du sang, pratiqués le jour de son entrée montrent l'existence de schizontes de plasmodium falciparum peu nombreux.

La rate est nettement perceptible. Sa palpation éveille une douleur vive nettement localisée.

Le foie déborde légèrement le rebord costal.

A l'examen des urines l'on trouve :

Albumine : Néant.

Glucose : Néant.

Pigments biliaires : Traces;

Sels biliaires : Traces; Réaction de Hay, faiblement positive.

Urobiline : Très abondante.

Indoxyle : Fort.

L'épreuve de l'hémoclasie digestive selon la technique de F. Vidal, P. Abrami, et Iancovesco est nettement positive. Ingestion de 200 grammes de lait.

A jeun,	à 9 h. 05.....	14.660	globules blancs
	à 9 h. 35	9.190	id.
	à 10 h. 15	10.140	id.
	à 11 h.	12.210	id.

Dosage de l'urée dans le sang (méthode volumétrique) : 1 gramme 10.

Pendant plusieurs jours le malade présente des accès journaliers, dont la température oscille entre 39 et 40. Il est mis au traitement quinique selon la méthode du service. Deux grammes de quinine intra-muscu-

laire, trois jours de suite. Deux jours de repos. Deux grammes le sixième jour (Dose d'entretien). Repos le septième jour. La médication est poursuivie suivant ce rythme jusqu'au 31 décembre jour de la sortie du malade. A cette époque l'on ne trouve pas d'hématozoaires dans le sang et les urines ne contiennent plus d'éléments anormaux.

L'urée du sang est dosée, toujours par la méthode volumétrique : 0 gr. 20 par litre.

OBSERVATION IV

(Due à l'obligeance de MM. Soulié et Gruny)

Tierce bénigne.

Pierre P..., cultivateur âgé de 38 ans, entre dans le service de M. le Professeur Soulié, le 19 novembre 1921 pour fièvres.

Il est venu de France à la fin du mois de septembre et présente son premier accident fébrile à Rovigo quinze jours après son arrivée. Les manifestations fébriles du type paludéen franc surviennent tous les jours, puis tous les deux jours. C'est à ce moment qu'il entre à l'hôpital.

La température est à 39°2, le teint est basané, les conjonctives ont la coloration ictérique. Le pouls est à 112; 26 respirations à la minute.

La rate, dure, douloureuse, affleure le rebord costal. Le foie déborde d'un travers de doigt.

L'examen bactériologique du sang étalé sur lame montre l'existence de nombreux schizontes de plasmodium vivax.

La langue est saburrale, l'inappétence absolue. Le malade est prostré, inapte à accomplir le moindre effort.

Les urines, hautes en couleur renferment :

Urobiline : en grosse quantité.

Indoxyle : fort.

et ne contiennent ni albumine, ni sucre; pas de pigments et pas de sels biliaires.

Index hypobromique du sérum en urée : 1 gr. 03 par litre.

Poids : 54 kilogs.

Le 23 novembre on donne au malade 1 gramme de cryogénine.

Comme les accès se reproduisent on augmente de 50 centigrammes la dose journalière. Le dernier accès survient le 25 novembre et à partir de ce jour l'apyrexie persistera jusqu'à la sortie.

On retrouve à plusieurs reprises, malgré la disparition des accès, la présence de nombreux schizontes de plasmodium vivax dans le sang.

Le 5 décembre, le pouls est à 96. Les urines renferment toujours de l'urobiline en grosse quantité sans autres éléments anormaux.

L'épreuve de l'hémoclasie digestive donne un résultat positif. Poids : 56 kgs 600.

Dès ce jour le traitement quinique est institué selon la méthode du Professeur SOULIÉ. Il est continué 6 semaines. Le traitement terminé le malade sort avec des urines tout à fait normales et sans hématozoaires dans le sang.

Index hypobromique du sérum en urée : 0 gr. 50.

Poids : 64 kgs 300.

OBSERVATION V

(Personnelle)

Fièvre quarte.

Kadour B... H... ,né à Vialar, âgé d'une trentaine d'années, entre le 16 novembre 1921 à l'Infirmerie Municipale pour paludisme.

Il vivait dans l'aisance, mais des revers de fortune lui firent quitter son pays natal pour venir exercer le métier de portefaix, à Alger qu'il habite depuis deux ans.

Il fut impaludé au début de l'été 1921, sans avoir jamais été malade auparavant.

Hospitalisé à l'ambulance d'El-Kettar le 12 août 1921 pour paludisme, il en sortait le 5 septembre. Peu de temps après les fièvres revinrent tous les trois jours et il en souffrait depuis trois semaines lorsqu'il arriva frissonnant à l'Infirmerie Municipale.

Sa température est à 39°. Le ventre est plat mais l'hypochondre gauche et voussuré par la rate dure et très hypertrophiée. Elle déborde de quatre travers de doigts le rebord costal et dépasse d'un travers de doigt la ligne verticale menée par le sein gauche. Le foie non douloureux à la palpation déborde le rebord costal de deux centimètres.

Les fosses iliaques sont souples et non douloureuses.

Les bruits du cœur sont normaux.

La pression artérielle prise au Pachon donne:

PMx. 13 ; PMn. 8 ; Indice oscillométrique 3.

L'auscultation des poumons ne relève absolument rien de pathologique. Les pupilles réagissent bien à la lumière et à l'accomodation. Les réflexes rotuliens sont normaux.

Le teint du malade est jaunâtre, les muqueuses sont décolorées, mais non subictériques. La céphalée est violente.

Somnolent le malade répond cependant aux questions qui doivent lui être posées à plusieurs reprises.

Analyse des urines :

Albumine : 0.
Sucre: 0.
Sels biliaires: (Réaction de Hay positive.)
Pigments : 0.
Urobiline : En très grosse quantité.

Examen d'un frottis de sang : Anisocytose et schizontes de plasmodium malariæ.

Temps de saignement : 8 minutes.

Urée sanguine : 0 gr. 76 par litre

Les accès de température reviennent régulièrement tous les trois jours et ne dépassent jamais 39° 2.

La torpeur est accentuée, le malade reste constamment couché ne se levant que pour accomplir ses besoins naturels et n'échangeant aucune conversation avec ses voisins de lit. La céphalée est continue, moins violente les jours d'apyrexie.

Le 8 décembre 1921 :

Urée sanguine : 0.814 par litre.

Le 18 janvier 1922:

Urines : Quantité : 1 litre 300 ; analyse : même résultat qu'à l'entrée.

Urée sanguine : 0 gr. 90 par litre.

Le 29 janvier 1922 :

Pression artérielle au Pachon : PMx. 12,5 ; PMn. 8,5: I. O. 3.

Urée sanguine : 0 gr. 80, pour mille.

Analyse des urines : quantité : 1 litre 200.

Réaction de Hay positive.

Urobiline : en grosse quantité.

Le malade est mis alors au traitement quinique, sous la forme de quatre pilules esanofèles par jour :

Bichorrhydrate de quinine..... 0 gr. 10
Acide arsénieux ..... Un milligramme
Citrate de fer ..... 5 centigrammes
Poudre de quinquina, Q.S. pour une grosse pilule.

Le 30, le malade a son dernier accès de fièvre. Sous l'influence du traitement l'état général s'améliore rapidement, la somnolence diminue. Le malade s'éveille, cause, se lève un peu dans la journée pour se promener dans les jardins.

Le 12 février, cessation de la médication quinique.

Le 21 février :

Urines : Quantité 2 litres 200. Pas d'albumine, moins

d'urobiline mais la réaction de Hay est toujours positive.

Urée du sang : 0 gr. 232 par litre.

Le 1er mars : Urines, quantité: 1,800. L'analyse donne les mêmes résultats que le 21 février.

Urée du sang : 0,297 par litre.

Le 3 mars :

Nous décidons d'explorer la valeur fonctionnelle des reins de notre malade par la constante d'Ambard.

Urée sanguine : 0 gr. 402 pour 1.000.

K. = 0,149.

Le 8 mars : urines, quantité 1,500. Réaction de Hay positive.

Le 10 mars.

La somnolence et la céphalée ont totalement disparu. Le malade est actif, il aide les infirmiers dans leur service.

Pression artérielle : 14,5 — 9. I. O. = 5.

Urée sanguine : 0 gr. 434 pour 1.000.

K. = 0,161.

Le traitement quinique est repris sous forme de quatre pilules ésanofèles par jour. Les jours suivants la diurèse oscille autour de 2 litres 800.

Le 24 mars :

Pression artérielle : 13,8 — 8. I. 0,45.

Urée du sang : 0 gr. 246.

K. = 0,066.

La rate n'est plus du tout perceptible.

Les urines examinées sont tout à fait normales. La réaction de Hay est négative, l'urobilinurie physiologique.

Le 10 avril la médication quinique est interrompue.

Urée sanguine : 0 gr. 25 pour 1.000.

K. = 0,071.

Le 15 mai, le malade très actif demande à sortir.

Urée sanguine : 0 gr. 27.

K. = 0,074.

OBSERVATION VI

(Due à l'obligeance de MM. Soulié et Gruny)

Fièvre quarte.

T... AM.., cultivateur âgé de 50 ans, entre à l'Hôpital Civil de Mustapha, Salle Pasteur, le 18 décembre 1921, pour paludisme.

Il porte des traces de variole qu'il eût à l'âge de 6 ans. Il fut impaludé en 1900 et contracta la fièvre typhoïde en 1915. Accès francs paludéens quotidiens qui durèrent 15 jours au mois d'Août 1921. Il suivit de façon très irrégulière un traitement quinique. Rechute fin septembre mais les accès revinrent alors tous les trois jours.

Examiné à son entrée il présente une teinte subictérique des téguments; les conjonctives sont nettement jaunes, et les muqueuses décolorées. La langue est saburrale, l'anorexie complète. Le malade dit avoir considérablement maigri. Il pèse 53 kilogs.

On trouve à l'examen bactériologique du sang de nombreux schizontes de plasmodium malariæ.

Le foie très hypertrophié déborde de trois travers de doigts le rebord costal. La rate n'est perçue que dans les grandes inspirations. Ni sucre, ni albumine dans les urines qui ne renferment ni sels ni pigments biliaires. L'indoxyle n'y figure pas, seule l'urobiline recherchée par la réaction de Schlesinger, s'y trouve en très forte proportion.

Urée du sang : 0 gr. 94 par litre.

Le malade est immédiatement mis au traitement quinique habituel pendant une période de trois semaines puis continué trois semaines, de la même manière, à la dose d'un gramme cinquante par jour.

Il sort guéri le 21 janvier 1922 avec des urines normales et sans hématozoaires dans le sang prélevé à la pulpe digitale .

Urée du sang : 0 gr. 25 par litre.

Poids : 55 kgs 300.

OBSERVATION VII

(Due à l'obligeance de MM. Soulié et Gruny)

Fièvre quarte.

AD... Mohamet, journalier âgé de 38 ans, entre le 15 novembre 1922 à la Salle Pasteur pour paludisme. Il fut impaludé en 1913 au Maroc, où il fit campagne. Il est titulaire d'une pension de réforme pour blessure par balle et éclat d'obus. Il y a 17 jours que les accès typiques quotidiens ont reparu avec un grand frisson. Quatre jours après leur début un œdème des jambes est apparu. Il n'y a pas d'oligurie. C'est un individu au teint terreux ayant une très forte constitution. Le thorax est globuleux, la respiration emphysémateuse.

La rate déborde de 5 travers de doigts le rebord costal; le foie est hypertrophié de 7 centimètres.

L'examen hématologique met en évidence de nombreux schizontes de plasmodium malariæ à des stades multiples.

L'analyse des urines donne :

Albumine : 0.
Glucose : 0.
Urobiline : 0.
Sels biliaires : 0.
Pigments biliaires : Réaction positive.

La réaction de Bordet-Wasserman s'est montrée négative.

Le 15 et 16, deux accès typiques à 40°. Traitement : régime lacté absolu.

Le 20 on trouve encore de nombreux schizontes de plasmodium malariæ.

Le 23 l'apyrexie qui se maintenait depuis le 16, disparaît; la fièvre se rallume à 39° 2 et affecte une forme continue.

Le 27 examen hématologique fortement positif. On dose l'urée du sérum : 0 gr. 68 par litre.

La fièvre se maintient toujours aux environs de 39°. On retrouve encore des schizontes de fièvre quarte et le 10 décembre le sérum contient 0 gr. 74 d'urée par litre.

On institue alors le traitement quinique et le surlendemain la fièvre tombe pour ne plus reparaître. L'état général s'améliore très rapidement. Un gain de 2 kgs se manifeste en l'espace de 10 jours.

Deux examens hématologiques demeurent négatifs et le malade sort, après 6 semaines de traitement quinique, entièrement rétabli avec une rate et des urines normales.

OBSERVATION VIII

(Due à l'obligeance de MM. Soulié et Gruny)

Tierce bénigne.

PE... Elie, garçon livreur, âgé de 21 ans, entre, dans le Service du Professeur Soulié à l'hôpital de Mustapha le 25 novembre 1921, pour paludisme.

Maladie antérieure : Rougeole dans l'enfance. Il est arrivé fin septembre 1921 à Alger venant de Seine-et-Oise. Un mois après il fut pris d'accès de fièvre typiques présentant les trois stades classiques de fièvre, de chaleur et de sueur, avec premier stade très accusé. Il demeurait rue Boutin et n'a jamais quitté Alger, même pour aller dans les environs immédiats qu'il ne connaît pas. Il présente, dit-il, des accès qui reviennent tous les deux jours après en avoir eu tous les jours au début.

Sa rate hypertrophiée déborde le rebord costal de trois travers de doigts, elle est très douleureuse à la palpation.

Son foie sensible déborde d'un travers de doigt. L'examen bactériologique du sang montre, après coloration, de nombreux schizontes de plasmodium vivax.

Ni sucre, ni albumine dans les urines. Pas de pigments et de sels biliaires mais l'urobiline et l'indoxyle s'y trouvent en assez grande proportion.

Index hypobromique du Sérum en Urée: 0 gr. 80 pour 1.000.

Poids : 63 kilogs.

On assiste à deux accès paludéens typiques séparés par une apyrexie d'un jour.

Le traitement quinique est alors institué selon les règles formulées par Monsieur le Professeur Soulié. Plus d'accès. Le traitement est poursuivi pendant quatre semaines. Le malade demande à sortir. Son sang et ses urines analysés sont devenus normaux.

Urée du sang : 0 gr. 24 p. 1.000.

Le malade quitte le service ayant engraissé de 2 kgr. 600.

II. Paludisme d'allure grave sans hyperazotémie

OBSERVATION IX

(Due à l'obligeance de MM. Soulié et Gruny)

Accident pernicieux.

BE... Jean, cultivateur âgé de 35 ans, entre le 23 novembre à la Salle Pasteur pour fièvres.

Arrivé en Algérie à l'âge de 22 ans il a toujours habité le Fondouk. Il n'avait jamais souffert jusqu'au mois de septembre 1921. A cette époque, il eut des accès paludéens typiques revenant quotidiennement et ne dépassant pas en durée huit jours. Il entre en période d'accès; la température est à 39°. C'est un malade bien constitué, mais très amaigri. Son foie hypertrophié, douloureux à la pression déborde légèrement le rebord costal.

La rate est dure et déborde les fausses côtes de deux travers de doigts.

Pression artérielle PMx. 10 — PMn. 8; Indice, 4.

Le malade est mis pendant quatre jours à la Cryogénine, il n'a plus d'accès mais son état général s'aggrave. Il est en proie à une angoisse très prononcée avec agitation motrice. L'inappétence et le refus des boissons sont absolus. La torpeur, très accentuée, voisine au coma.

La langue est saburrale. Il existe un subictère très marqué avec coloration jaune des conjonctives et de la muqueuse du plancher de la bouche. Asthénie profonde. Le sang renferme de nombreux schizontes et quelques croissants de plasmodium falciparum ainsi que des formes adultes de vivax.

La rate a sensiblement augmenté de volume. Les urines sont peu abondantes et leur analyse donne :

Albumine : 2 grammes.
Glucose : 0.
Urobiline : En abondance.
Indoxyle : Fort.
Pigments : 0.

Index hypobromique du sérum en Urée : 0 gr. 24 par litre.

Le traitement quinique est institué. On donne aussi 5 centimètres cubes d'huile camphrée, un litre de sérum glucose adrénaliné et 4 grammes d'acétate d'ammoniaque.

L'état général se transforme rapidement. On ne retrouve plus d'albumine dans les urines huit jours après l'institution du traitement quinique. Le malade a hâte de sortir; il est encore anémié. Le traitement quinique n'a duré que trois semaines mais néanmoins l'augmentation de poids est de 6 kilogs.

OBSERVATION X

(personnelle)

Fièvre continue palustre.

ALOANI B... A..., journalier, âgé de 22 ans, entre à l'Infirmerie Municipale le 26 février 1922 pour fièvres.

Le malade nous dit avoir contracté les fièvres pendant l'été 1922 dans la région de Rivet, c'est le seul antécédent pathologique qu'il signale. Il a le teint terreux et les muqueuses fortement décolorées. La rate dure et douloureuse déborde le rebord costal de deux travers de doigts. Le foie est perceptible sous les fausses côtes.

Apyrétique le jour de son entrée, il présente le lendemain un accès de température à 38° 5, précédé d'un frisson et suivi d'une abondante sudation. Une gouttelette de sang étalée et colorée montre de nombreux schizontes de plasmodium falciparum.

Nous dosons l'urée sanguine :0 gr. 30 pour 1.000.

Pas de traitement quinique.

Analyse des urines du 28 février :

Urobiline : En grande quantité.
Albumine : 0.
Sucre : 0.
Pigments : 0.
Réaction de Hay : Négative.

Le 4 mars :

Pression artérielle. PMx. 15, PMn. 7,5. I. O. 5. Notre malade présente un accès de température à 39° 5. La fièvre d'allure continue persistera jusqu'au 19 mars. Schizontes de plasmodium falciparum.

Le 7 mars :

Analyse des urines :

Urobiline : En grande quantité.
Albumine : 0.
Pigments : 0.
Réaction de Hay : Négative.

Urée sanguine : 0 gr. 32 par litre.

Comme depuis l'entrée, l'élimination urinaire journalière n'a pas dépassé 700 centimètres cubes, nous pres-

crivons 1 gramme de théobromine et un litre de thé sucré. Le surlendemain la diurèse est de 1 litre 400, elle atteindra trois litres les jours suivants.

Le 10 mars :

Pression artérielle. PMx. 15. PMn. 7. Indice oscillométrique 5.

Analyse des urines :

Urobiline : En grande quantité.
Albumine : 0.
Sucre : 0.
Pigments : 0.
Réaction de Hay : Négative.

Urée sanguine : 0 gr. 36 par litre.
Constante d'Ambard : 0,071.

Le 14 mars :

La rate a légèrement augmenté de volume.

L'examen des urines donne les mêmes résultats que les jours précédents.

Urée sanguine : 0,34 par litre.

Le 16 : Schizontes de plasmodium falciparum.

Pression artérielle : 13-7. I.O. 4,5.

La température diminue d'intensité et tombe le 19 mars.

Le 26 mars : après cinq jours d'apyrexie nous trouvons :

Urée sanguine : 0,246.
Constante d'Ambard : 0,069.

Nous mettons alors le malade au traitement quinique, selon la méthode de Monsieur le Professeur Soulié, poursuivi cinq semaines.

Le malade sort. La rate a repris son volume normal.

Pas d'éléments anormaux dans les urines.

Urée sanguine : 0 gr. 268 par litre.
K. : 0,072.

III. Paludisme d'allure grave et hyperazotémie

OBSERVATION XI

(MM. Benhamou et Jahier)

Accès pernicieux comateux

Le nommé Slimane ben A.... âgé de 48 ans, entre à l'Ambulance le 20 août 1921 pour fièvre élevée durant depuis 10 jours. Sa perte de connaissance est complète depuis la veille. La famille interrogée nous apprend qu'après avoir présenté des accès typiques pendant quelques jours Slimane a vu ses facultés s'obnubiler progressivement depuis quatre jours.

Nous nous trouvons en présence d'un homme vigoureux, bien constitué et dans un état comateux. Ce qui frappe en lui c'est son état de perpétuelle agitation qui est surtout marquée à certain moment, donnant l'impression de crises convulsives au cours desquelles des secousses toniques sont suivies de secousses cloniques généralisées. Dans l'intervalle de ces paroxysmes le malade est agité de grands soubresauts ; ses membres supérieurs sont levés et étendus, ses jambes jetées au hasard.

L'examen montre une langue rôtie, une rate dure et scléreuse le cœur bat à 92 (T. 39°) la tension est de 13-8 avec un indice de 2. Les pupilles sont en léger myosis mais réagissant à la lumière, les réflexes sont exagérés. Le malade n'urine pas du tout.

Un frottis de sang nous montre des schizontes de tierce maligne en grande abondance et aussi quelques croissants. Une ponction lombaire ramène un liquide clair chargé des éléments suivants :

Cytologie: 2 à 3 globules par m/m^3; Albumine : traces; Urée : 3 gr. 60.

Nous injectons 2 gr. de quinine dans le muscle de notre sujet. Nous pratiquons une saignée abondante.

Silmutanément est effectuée une injection intraveineuse de 500 cc. de sérum glucosé.

Le lendemain matin le malade avait repris connaissance.

Il manifeste cependant avec les signes nerveux de la veille une répulsion manifeste pour la boisson. Il n'a pas uriné du tout. Le myosis est plus marqué que précédemment ; la même thérapeutique est appliquée : 2 gr. de quinine en injection hypodermique ; 500 cc. de sérum glucosé adrénaliné.

Sans avoir uriné du tout, le soir, le malade retombe dans le coma et meurt le lendemain matin.

OBSERVATION XII

(MM. Benhamou et Jahier)

Accès pernicieux soporeux.

M. J..., 44 ans. Il s'agit d'un malade à antécédents très chargés. Il a eu, à l'âge de 24 ans, une poussée évolutive de bacillose pulmonaire qui s'est cicatrisée plus tard.

Peu de temps après il contracte la syphilis et la soigne fort peu d'ailleurs. Grand chasseur il eut souvent des accès paludéens dont le dernier remonterait à deux ans environ. Il a aussi eu la dothiénentérie et il y a quelques mois a présenté un léger ictère infectieux. La maladie actuelle a débuté il y a quelques jours par une fièvre peu élevée à allure continue, accompagnée d'état saburral des voies digestives, sans jamais d'accès typiques. Cet état semblait s'être amélioré à la suite d'une purgation et de lavement, la fièvre était tombée.

Depuis la veille, pourtant, le malade se sentait de plus en plus fatigué et brisé. Nous l'examinons le 1er août.

Il présente une température normale, repose sur son lit complétement dévétu donnant l'impression de ne pouvoir tenir en place et constamment préoccupé de son état. Ses membres inférieurs sont par moment agités de secousses le remuant en masse. Interrogé, il ne répond qu'au bout d'un moment, présente de la difficulté de la parole. Son teint est cireux, sa langue un peu sale, sa rate et son foie sont perçus. Depuis la veille il n'a pas du tout uriné. Rien à signaler aux autres appareils.

L'examen du sang nous révéle la présence de très nombreux parasites de tierce maligne sous forme de schizontes jeunes. Les séros T.A.B. sont négatifs. Le dosage de l'urée donne, dans le sang, 2 gr. 35. Toute la médication diurétique est mise en œuvre : saignée de 500 cc ; sérum glucosé.

Simultanément la quinine est injectée à la dose de 2 gr. intra-musculaire. Dans la journée, l'état empire, les pulsations s'accélèrent, le pouls est faible et le malade de plus en plus agité.

On injecte de l'huile camphrée, de la spartéine, de la caféine enfin nous faisons une injection de 1 gr. de quinine intra-veineuse (quinine en solution étendue au 1/100 dans du sérum physiologique.)

Malgré tout le malade meurt peu après.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

OBSERVATION XIII

(Due à l'obligeance de MM. Soulié et Gruny)

Fièvre continue palustre

BAG.... Mohamet, journalier âgé de 65 ans, entre le 22 août 1922 à la Salle Pasteur pour urémie.

Depuis 15 jours il a de la fièvre et se plaint d'abondantes transpirations. A l'entrée, la température est à 38° 2, le pouls à 80. Les bruits du cœur sont bons. La tension artérielle est de 17 maximum, 8 minimum avec un indice de 5. L'adiposité abdominale ne permet pas de sentir la rate dont la région n'est pas douloureuse. Le foie déborde légèrement le rebord costal. Les conjonctives sont subictériques. La langue est saburrale.

On relève de la congestion pulmonaire double, mais plus marquée du côté droit. Léger œdème des membres inférieurs.

Analyse des urines.

Quantité : 800 gr.
Albumine : Traces.
Glucose : 0.
Urobiline : Très abondante.
Sels biliaires : Réaction de Hay, négative.
Pigments biliaires : 0.

On donne un lavement purgatif, des ventouses scarifiées aux bases du thorax et de la digitaline.

La température est continue avec une légère rémission matinale; elle atteint 40° 2 le 26 au soir. L'examen hématologique indique de nombreux schizontes de falciparum. On ajoute alors la quinine au sérum glucosé et l'on maintient la diète lactosée.

Chute brusque de la température à 37° le lendemain, mais la somnolence s'accentue, la diarrhée apparaît en même temps que l'incontinence d'urine.

Le 28, la température est montée à 39°. Le malade est agité. Le rythme respiratoire semble tendre vers le Cheyne-Stokes.

Le 29, les signes de l'urémie s'accusent. Le teint est plombé. Les pupilles sont en myosis avec reflexe à la lumière conservé. Le Cheyne-Stokes est très net. Des sueurs profuses apparaissent. L'œdème des membres inférieurs n'a pas augmenté.

Le soir le coma succède à une période de délire tranquille qui n'a duré que quelques heures.

Index hyprobomique du sérum en Urée : 2 gr. 30 pour 1.000.

Le lendemain, les symptômes sont les mêmes, le cœur faiblit, le pouls file, l'état général s'aggrave progressivement et la mort survint dans l'ataxo-adynamie le 31 août au matin.

OBSERVATION XIV

(MM. Benhamou et Jahier)

Accès pernicieux comateux

Le 16 juillet à 11 heures du soir entre à l'Ambulance le nommé P... Vincent âgé de 45 ans avec le diagnostic de méningite aigue. Sa famille nous apprend qu'il est malade depuis 15 jours, qu'il a eu des frissons et que depuis la veille il a perdu connaissance.

A l'examen nous relevons : un coma complet; parfois secousse myoclonique même dans les membres supérieurs. Il n'y a pas de réaction méningée cliniquement appréciable. Nous remarquons un myosis bilatéral très marqué.

L'examen des autres organes nous révèle que le malade n'urine pas : la sonde ne ramène qu'un peu d'urine où la réaction de Hay est négative. La rate et le foie sont perceptibles. Le pouls est à 96, la tension est de 11-6, indice 2 (la température de 39°) on pratique une ponction lombaire qui donne les résultats suivants: Cytologie : 2 éléments par m/m3. Albumine : traces ; Urée : 2 gr. 70.

Un frottis de sang nous montre la présence de nombreux schizontes de tierce maligne.

Nous prescrivons 2 gr. de quinine intra-musculaire; 1 litre de sérum physiologique adrénaliné et 500 gr. de sérum glucosé hypertonique intra-veineux après une saignée de 500 gr.

Le lendemain matin le malade est dans le même état (T. 37° 5), il n'a pas uriné ni repris connaissance et meurt à 11 heures du matin.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

OBSERVATION XV

(Due à l'obligeance de MM. Soulié et Gruny)

Accès pernicieux soporeux.

VA... Emile, manœuvre âgé de 33 ans entre le 9 octobre 1921 pour fièvres à la Salle Pasteur.

Son teint est plombé, terreux et les conjonctives ictériques. La langue sèche, rôtie, ne peut pas être tirée hors de la bouche.

L'abdomen est souple, non douloureux. Pas d'exanthème.

La rate, très douloureuse déborde de quatre travers de doigts le rebord costal. Le foie volumineux déborde de quatre travers de doigts. Examen du sang après étalement : Schizontes de plasmodium falciparum nombreux et grande abondance de croissants.

Le malade est agité, en proie à un délire monotone : il parle toujours de 6 heures.

On pratique immédiatement une injection intra-musculaire d'un gramme de quinine. Le soir, la température n'est pas tombée.

Le 10 octobre :

Même état général. Température 39°; 2 gr. de quinine intra-musculaire.

Le 11 octobre :

Température du matin : 38° 4. Etat subcomateux.

Le malade entend, ferme les yeux, ouvre la bouche. Le délire tranquille où il est toujours question de 6 heures persiste. La langue sèche et rugueuse reste collée au plancher buccal. Teint toujours terreux. Conjonctives ictériques.

Le pouls bat à 120, assez bien frappé.

A 10 heures on pratique une injection intra-veineuse de quinine diluée dans 20 centimètres cubes de sérum. Le pouls se précipite au cours de l'injection pour atteindre 136 pulsations lorsqu'elle sera terminée. Cinq minutes après le malade éprouve soudainement un besoin pressant d'uriner, il n'a que le temps de sauter à bas de son lit pour uriner abondamment à terre. Il se recouche épuisé.

A 16 heures un mieux sensible se manifeste. La langue est plus humide, la température descendue à 37°. Le pouls à 100 bien frappé.

Le sang, jus de carottes, contient de nombreux schizontes et croissants de falciparum. Depuis deux jours le malade a bu abondamment plusieurs tasses de lait et plusieurs verres de tisane.

Une nouvelle injection intra-veineuse d'un gramme de quinine est pratiquée. Le pouls est à 136 à la fin de l'injection. On fait dans la soirée 500 centimètres cubes de sérum glucosé hypertonique.

Le 12. — Température du matin 37° 2, pouls à 36 bien frappé. Le malade n'a plus de délire, se sent mieux, reconnaît l'entourage et dit « que ce ne sera rien ». Il peut tirer la langue. Les conjonctives sont toujours jaunes et le facies terreux.

A 10 heures on injecte un gramme de quinine par voie intra-veineuse. On répète cette injection à 14 heures et un peu plus tard 500 centimètres cubes de sérum glucosé. Température 37°. Dans la soirée le délire semble reparaître.

Le 13. — Température du matin 37° 2. Pouls à 100 bien frappé. Pression artérielle 14-7. Indice oscillométrique 3,5.

La prostation a augmenté ; la langue ne peut plus être tirée au dehors.

Urée sanguine : 1 gr. 26 par litre.

Injection sous cutanée de 2 gr. de quinine.

On pratique à la seringue, le matin, une petite transfusion de sang citraté, prélevée sur le donneur de l'hôpital exempt de syphilis et de paludisme. L'amélioration escomptée ne s'étant pas manifestée les petites transfusions prévues pour la journée sont abandonnées. Le soir, température 38° 8.

Le hoquet apparaît accompagné d'un myosis bilatéral. On injecte alors un litre de sérum glucosé en injection sous cutanée.

Le 14 au matin. Température 39°, Pouls 110. Respiration de Cheyne-Stokes. Le myosis est très serré et les pupilles ne réagissent plus à la lumière. Pression artérielle 11-7. Indice : 1. Le malade ne parle plus et perd ses urines. On peut en recueillir 1.200 centimètres cubes en plaçant un pistolet à demeure. L'analyse ne donne ni albumine ni sucre, la réaction de Hay est positive. Grosse urobilinurie.

Urée : 23 gr. 06.

Urée sanguine : 1 gr. 41 par litre.

On pratique une saignée de 300 centimètres cubes suivie d'une injection de 200 centimètres cubes de sérum glucosé.

Le malade meurt à 13 heures dans l'ataxo-adynamie la plus complète.

OBSERVATION XVI

(Due à l'obligeance de MM. Soulié et Gruny)

Accès pernicieux soporeux avec syndrome méningé.

BOUZ.... B. N....., journalier, âgé de 45 ans, entre le 21 octobre 1921 dans le Service de Monsieur le Professeur Soulié.

Il est dans un état subcomateux et répond très mal aux questions qui lui sont posées rendant ainsi tout interrogatoire impossible. La température est à 38° 9; le pouls à 104.

Hallucinations visuelles et délire tranquille. La position est légèrement en chien de fusil. Le signe de Kernig est positif avec une déviation de la tête à gauche. On note des secousses musculaires thoraciques et du hoquet. Les membres sont contracturés en extension et il faut déployer une force assez grande pour les mettre en flexion.

Les réflexes sont exagérés, il y a une ébauche de trépidation épileptoïde mais pas de Babinski. Le myosis est léger et bilatéral.

La rate déborde les fausses côtes d'un travers de doigt. Le foie affleure le rebord costal. On trouve à l'examen hématologique de très nombreux schizontes de plasmodium falciparum. L'analyse des urines donne les résultats suivants :

Albumine : 0.
Glucose : 0.
Urobiline : Très abondante.
Sels biliaires : Réaction de Hay positive.
Pigments biliaires : 0.

Le traitement quinique est immédiatement commencé par une injection sous cutanée à la dose de 2 grammes.

Devant les phénomènes méningitiques on pratique la ponction lombaire. Il s'écoule un liquide eau de roche dont la pression sous arachnoïdienne mesurée dans le décubitus latéral gauche est normale (10 *centimètres cubes d'eau au manomètre anéroïde de Claude.*)

L'examen cytologique et chimique du liquide donne :

Lymphocytes : 21,8 par millimètre cube.
Albumine : 0 gr. 22.
Pas d'éléments microbiens.
Réaction de Bordet-Wasserman, négative.

Sous l'influence de la quinine, la température tombe le lendemain et l'apyrexie persistera jusqu'au 1er novembre.

Le 6e jour après l'entrée, une escharе apparaît au niveau de la pointe du sacrum.

Le 1er novembre, bien que notre malade ait repris connaissance et recouvré l'usage de la parole, il conserve une inappétence manifeste, une grande faiblesse générale et une céphalée frontale très violente. La contracture musculaire a entièrement disparue.

Le kernig n'existe plus ainsi que la déviation de la tête à gauche. Les réflexes sont normaux, plus de hoquet ni de secousses musculaires.

L'examen hématologique ne montre que la présence de quelques rares schizontes et croissants de plasmodium falciparum.

A partir de ce jour le malade présente une torpeur assez prononcée, il semble ne pas être présent lorsqu'on lui parle, mais on arrive néanmoins à le tirer de cet état, pendant de cours instants.

Le myosis bilatéral persiste toujours. La diurèse a très notablement diminué et le malade perd quelques gouttes d'urines sous lui.

La fièvre repart et atteint 39°, le pouls s'accélère pour atteindre 140 pulsations. C'est alors que l'on pratique le dosage de l'urée sanguine qui est à ce moment de 1 gr. 44 par litre.

Malgré la digitaline et le sérum glucosé la mort survint le 6 novembre.

OBSERVATION XVII

(« Debasche In Revue Tunisienne des Sciences Médicales »)

Accès pernicieux comateux

S... 55 ans, négociant, présente pendant trois ou quatre jours une fièvre légère 37° 5, 38°, de la céphalée des douleurs à l'épigastre et du subdélire qui attira l'attention de l'entourage. Le malade attribue sa maladie à un refroidissement survenu à la suite d'un voyage en auto découverte. Le cinquième jour il accuse un point de côté à gauche ; à l'auscultation, congestion de la base du poumon.

Le lendemain, le malade était dans le coma avec pouls imperceptible, myosis, extrémités froides, sueurs abondantes. On pense à l'urémie et on le traite comme tel : saignée générale, toni-cardiaques, sérum glucosé.

Le dosage de l'urée dans le sang donne 0,92 par litre et comme il y avait dans la famille même du malade et dans le même quartier d'autres personnes atteintes de paludisme on fit faire la recherche des hématozoaires du paludisme ; la réponse de l'Institut Pasteur fut positive.

Le lendemain après une amélioration sensible des conditions circulatoires et reprise de la fièvre à 38° on fit une ponction lombaire en raison du coma persistant où se trouvait le malade. A l'examen du liquide céphalo-rachidien qui était en hypertension on trouva une quantité assez élevée d'albumine indiquant une réaction méningée.

La quinine a été employée dès qu'on eut la preuve qu'il s'agissait de paludisme :

Premier jour : 2 gr. 50.
Deuxième jour : 2 gr.
Troisième jour : 2 gr.

L'état du malade s'améliora dans les proportions telles qu'on pouvait le considérer comme guéri, quatre jours après. A ce moment là un nouveau dosage de l'urée sanguine donna 0 gr. 37 par litre.

IV. Paludisme
et recherche du coefficient uro-toxique

OBSERVATION XVIII

(MM. Roque et Lemoine, In Revue de Médecine)

Accès pernicieux comateux

Malade âgé de 27 ans, qui fit l'objet d'une clinique du Professeur Bondet.

Sans antécédents héréditaires ni personnels, il partit pour l'Algérie en 1885, et y contracta les fièvres intermittentes en 1887 ; il exerçait la profession de jardinier. Après trois séjours à l'hôpital il abandonna le pays et rentra en France au commencement de février, à peine rétabli d'une grippe qu'il avait contractée en janvier. Jusqu'à ce moment ses accès avaient toujours été bénins et avaient cédé rapidement à l'emploi du sulfate de quinine. A son arrivée en France, ils disparurent complètement. Le malade se plaça comme garçon de brasserie. En Algérie, au début de son séjour, il avait fait quelques abus d'absinthe. Dans sa nouvelle profession, il se mit à boire de la bière en grande quantité.

Peu de temps après, il remarqua qu'il devenait polyurique non seulement pendant le jour, mais pendant la nuit, où il devait se lever trois ou quatre fois pour uriner.

En même temps, il eut des crampes dans les mollets et des céphalées fréquentes.

Le 11 avril, il reprit sans cause occasionnelle un accès intermittent d'une heure de durée environ.

Le lendemain, se sentant las et brisé, il resta au lit et eut un nouvel accès à la même heure d'une durée de trois heures.

Après l'accès, il garda de la céphalée, des bourdonnements d'oreilles et une sensation de brouillard devant les yeux, une amblyopie légère.

Malgré tout, le 19, obligé de reprendre ses occupations, il retourna à la brasserie. Mais, à 3 heures, au moment où devait revenir son accès, il se sentit pris de faiblesse, perdit connaissance, tomba et eut un accès à forme comateuse d'une durée de trois heures.

On l'apporta à l'hôpital, en plein coma : une demi-heure après son arrivée, il reprenait connaissance ; mais ses idées restaient troubles, la parole était difficile et la température atteignait 41°. Le malade, à ce moment, urina abondamment ; la quantité d'urines émises correspondait à la sécrétion de six heures. On calcula d'après cela la toxicité, qui était très faible 0,204.

Les urines étaient albumineuses.

On administra un gramme de sulfate de quinine, et dès le lendemain la température était à 37°.

On recueillit de nouveau les urines, on dosa l'albumine, un gramme par litre, et on calcula la toxicité, qui était de 4 à 5 fois plus forte; on avait, en effet, un coefficient hypertoxique, 0,900.

On continua les jours suivants l'administration de la quinine, le malade fut tenu à la diète lactée, et du 23 au 25 avril, la santé générale resta bonne, et le coefficient urotoxique à un taux presque normal, 0,312.

Le 24, le malade eut un accès avorté, chaleur, sudation, élévation légère de la température, et le lendemain son coefficient s'élevait à 0,490.

Le malade fut gardé en observation jusqu'au 29 avril ; il sortit n'ayant qu'un léger précipité d'albumine et un coefficient de 0,309.

OBSERVATION XIX

(MM. Roque et Lemoine, In Revue de Médecine)

Accès pernicieux dyspnéïque

Un homme de 27 ans, sans antécédents personnels ni héréditaires, partit en 1885 pour l'Algérie, où il contracta en 1889 les fièvres intermittentes.

Pendant quatre mois il eut des accès tous les deux jours et dut revenir en France.

Mais jamais ces accès n'avaient eu de formes anormales et leur répétition fréquente créait seule le danger qui avait obligé le malade à quitter l'Algérie.

Il y avait fait d'ailleurs des excès d'absinthe, son appétit était perdu et il avait noté déjà un peu d'œdème des membres inférieurs survenant le soir.

En France, pendant les cinq premières semaines de son séjour, il n'eut pas d'accès, mais il continua à faire des excès alcooliques, son œdème augmenta, son ventre doubla de volume, et à l'entrée on constata la présence d'une ascite de moyenne abondance.

Le malade avait un teint blafard, il accusait une anorexie complète, des vomissements pituiteux le matin et une céphalée intense, avec une amaurose presque absolue depuis huit à dix jours.

La matité hépatique était augmentée, et le fois douloureux à la pression.

Il n'y avait rien d'anormal au cœur ni aux poumons. Les urines peu abondantes, très colorées, avaient un précipité abondant d'albumine.

C'était un brightique et un cirrhotique d'origine à la fois alcoolique et paludéenne.

Le second jour de son séjour, il eut un frisson et une élévation de un à deux degrés, mais le stade de sudation ne survint pas, et il resta vingt-quatre heures avec du malaise, de l'anxiété et une fièvre continue.

Les urines examinées à ce moment avaient un cœfficient très bas, 0,192, un cœfficient de néphrite.

Au bout de ce temps le malade fut pris brusquement d'une dyspnée intense qui alla en augmentant, si bien que l'asphysie était imminente.

Les extrémités étaient cyanosées. La parole était impossible.

Assis sur son lit les jambes pendantes, le malade étouffait avec soixante-dix respirations à la minute, et pourtant à l'auscultation aucun bruit anormal, pas de matité à la percussion.

On songea à l'urèmie et on s'apprêtait à saigner le malade quand on pris sa température.

Il avait 41°2.

On songea alors à un accès pernicieux à forme dyspnéique on pratiqua de quatre en quatre heures des piqûres de 0,50 de bromhydrate de quinie.

Dès la troisième piqûre, la dyspnée cessait, la température tombait, il y avait une crise polyurique abondante.

Le cœfficient urotoxique dans les vingt-quatre heures qui suivirent s'éleva à 0,800.

Mais, dès le surlendemain, les mêmes accidents apparurent et malgré tous les efforts, en dépit de la quinine et la saignée, le malade succomba.

A l'autopsie on put constater l'intégrité du cœur et du poumon, la rate était énorme.

Le foie présentait les lésions de l'hépatite nodulaire, le rein était le siège d'une congestion intense avec adhérence de la capsule et diminution de la substance corticale.

CHAPITRE II

Interprétation des faits cliniques

A) Physio-pathologie de l'hyperazotémie dans les maladies infectieuses.

Il ressort, de la lecture de nos observations, que le paludisme le plus grave est celui qui s'accompagne d'une hyperazotémie qui peut atteindre un taux parfois considérable (3 gr. 60) dans les cas suivant une évolution mortelle.

Cette constatation ne doit pas nous étonner ; c'est celle déjà faite, ces dernières années, au cours des maladies infectieuses dans lesquelles l'hyperazotémie reconnait une physio-pathologie très complexe. Si certains facteurs pathologiques restent encore mystérieux, il en est dont le rôle indiscutable a permis de classer ainsi ces diverses azotémies.

1° *Azotémie par imperméabilité rénale.* — Son rôle bien établi depuis Widal est démontré par un ensemble concordant de faits cliniques, expérimentaux et anatomiques. Il n'est pas d'affection du rein où elle n'ait été signalée.

Cette azotémie se caractérise par l'élévation très variable, transitoire ou durable, de l'urée sanguine, par l'élévation de la constante uréo-secrétoire et par la diminution de la concentration maximum de l'urée dans l'urine.

Le problème des lésions propres à l'imperméabilité uréïque du rein ne saurait être résolu tant que restera ignorée son histologie physiologique. (*Ambard*).

2° *Azotémie par oligurie.* — Que l'oligurie soit le fait d'une déshydratation profonde de l'organisme, de la gêne de l'excrétion urinaire, de l'hypotension et de l'asthénie cardiaque elle peut suffire à elle seule pour déterminer des azotémies progressives, considérables parfois et souvent transitoires, car on peut les voir cesser aussi brusquement que l'affection causale.

Ici le taux de l'urée sanguine peut atteindre 5 et 6 grammes; l'urée dans l'urine se trouve à sa concentration maximum, elle même restée normale. Mais la constante ne saurait être établie, le débit uréïque restant limité et ne pouvant répondre aux incitations de la teneur du sang en urée.Si l'oligurie cesse, retour rapide à la normale de l'urée sanguine, abaissement de la concentration uréïque urinaire au-dessous de la concentration maximum et apparition d'un coefficient normal.

Le mécanisme de cette azotémie a été nettement établi par les travaux d'Ambard. La concentration maximum de l'urée dépassant 50 % un sujet sain qui fabrique en moyenne 25 grammes d'urée ne fera pas d'azotémie par oligurie aqueuse tant que le volume des urines quotidiennes ne sera pas inférieur à 500 cc. Si le volume des urines est inférieur à 500 cc., une certaine quantité d'urée sera retenue dans les tissus et le taux de l'urée sanguine s'élèvera d'autant plus que l'oligurie sera elle même plus grande et plus prolongée. Ambard estime que chez un sujet presque anurique l'azotémie s'élève de 0 gr. 50 à 0 gr. 60 par jour.

3° *Azotémie par imperméabilité rénale et par oligurie associée.* — L'oligurie vient assez souvent aggraver de façon notable l'état d'un azotémique par lésion rénale. En dehors des crises d'oligurie, on note l'augmentation de l'urée sanguine et de la constante et la diminution de la concentration maximum. Le taux de l'urée sanguine s'élève encore dans les périodes d'oligurie cepen-

dant que l'urée urinaire est éliminée sous sa concentration maximum et que la constante ne peut être établie.

4° *Azotémie par désassimilation exagérée et par désintégration tissulaire.* — Les tissus vivants, le tissu musculaire notamment, renferment une réserve azotée considérable et leur désintégration peut amener, aux dépens de leurs albuminoïdes, une production parfois importante d'urée et l'accumulation de cette substance dans le sang, cependant que le sujet, asthénique, maigrit et s'émacie. (*Payan et Manet*).

B) Physio-pathologie de l'hyperazotémie dans le Paludisme.

Les troubles de la perméabilité et de l'élimination rénales sont les facteurs physiopathologiques qui se retrouvent le plus fréquemment à l'origine de l'hyperazotémie au cours des maladies infectieuses. L'étude du fonctionnement rénal, par la recherche de la constante d'Ambard, montre qu'il en est de même au cours du paludisme. Le malade de notre observation V présentait le 3 mars une azotémie de 0 gr. 402 par litre avec une constante de 0,149. Sept jours après, le traitement quinique n'ayant pas encore été appliqué, le taux de l'urée sanguine avait sensiblement augmenté (0,434) et cette augmentation s'accompagnait d'une élévation de la constante (0,161). La quinine, alors administrée, fit reprendre au rein son intégrité fonctionnelle mesurée par le retour de la constante à son chiffre normal (0,066) amenant l'abaissement consécutif de la concentration uréïque à 0 gr. 24.

L'observation X vient confirmer ce que la précédente nous faisait pressentir, à savoir : que cette hyperazotémie était sous la dépendance d'un défaut de la perméabilité rénale. Ce malade, atteint d'une fièvre conti-

nue palustre, avait des schizontes dont l'abondance pouvant faire prévoir hématologiquement l'apparition probable d'accidents graves. Le 7 mars, l'azotémie est de 0 gr. 32 par litre et devant cette constatation, malgré la fièvre élevée et continue, nous ne prescrivons pas de quinine. Le 10 mars, l'urée sanguine atteint le taux de 0 gr. 36 par litre, la constante d'Ambard le chiffre de 0,071. Nous laissons évoluer la pyrexie. Le malade guérit par ses propres moyens et sa constante est de 0,069, cinq jours après la chute de la température, avec une concentration uréïque normale de 0 gr. 246.

Ainsi donc, ce malade qui fait une fièvre palustre sévère conserve pendant l'évolution de son paludisme un excellent fonctionnement rénal et un taux d'urée sanguine qui ne s'élève pas.

Cette nécessité d'un bon fonctionnement rénal, indispensable à l'évolution normale du paludisme, avait déjà été vue par Roque et Lemoine en 1890 lorsqu'ils étudièrent la toxicité urinaire des paludéens. Ils constatèrent que le cœfficient uro-toxique qui était bas avant l'accès, quintuplait après sa cessation, pour retrouver son chiffre normal au bout de 18 à 24 heures. C'était donc là l'indice d'une élaboration énorme de produits toxiques au cours de l'accès dont la terminaison favorable est conditionnée par l'élimination complète de ces déchets.

« Du fait même de l'accès, le sang est surcharge de produits toxiques; pour que l'accès fini, la santé redevienne bonne dans la période d'apyrexie, il faut que cette surcharge toxique du sang cesse, il faut que les poisons accumulés dans le torrent circulatoire s'éliminent, et le rein étant l'émonctoire par où se fait cette opération, il faut que son fonctionnement soit parfait, pour qu'il puisse suffire à ce surcroît de travail.

Souvent, on le sait, les accès au lieu d'aller en s'atténuant, prennent de jour en jour un caractère de gravité plus grande, un cachet de perniciosité.

A notre avis, ce caractère insolite de gravité est commandé par le mauvais fonctionnement du rein. Il ne paraît pas douteux que c'est ce mauvais fonctionnement rénal qui amena l'accès pernicieux du malade de l'observation XIII. C'est un malade qui vient en France après avoir eu en Algérie des fièvres palustres toujours légères. Loin de toute cause nouvelle d'infection et de contamination il prend son premier accès pernicieux après trois mois de séjour.

Or, dans l'intervalle, il avait fait des excès de boisson. Déjà, en Algérie, l'usage de l'absinthe, plus récemment l'influenza qu'il avait contractée, avaient peut-être contribué à congestionner son rein.

L'usage de la bière en excès, le rendit albuminurique.

Son rein fonctionnant mal, il prend un accès intermittent bénin comme tous ceux qu'il avait eus, mais sa décharge urinaire se fait mal, et dès le lendemain, un nouvel accès éclate, de durée plus longue; de nouveau la décharge se fait incomplétement, les produits toxiques s'accumulent, et, quand le 17 avril, le troisième accès se déclare, il se greffe sur un organisme dont la dépuration n'était pas faite, qui était resté encombré de produits d'intoxication antérieure et il prit la forme pernicieuse.

On administra alors le sulfate de quinine; son action éliminatrice s'exerçant, le rein reprit un regain d'activité fonctionnelle et les urines devinrent hypertoxiques pour vingt-quatre heures.

La décharge put se faire, la santé se rétablit et les accès ne se renouvelèrent plus.

L'impaludisme ne se montra plus que six jours après sous forme d'un accès atténué, qui, grâce à la quinine

toujours continuée, se jugea par une élimination immédiate de toxines.

Dès que le fonctionnement des reins à pu être rétabli, dès que l'élimination des toxines produites par les accès antérieurs a été faite, la santé générale est revenue, et les accès pernicieux ont disparu. »

L'observation XIX, nous apporte un second exemple qui ne semble pas moins probant et qui nous montre quelle peut être la conséquence d'un accès paludéen chez un brightique. Ainsi, le paludisme peut donner le coup de grâce à une urémie commençante, de même qu'une urémie commençante peut exalter un accès palustre.

Si le « *Barrage rénal* » nous apparaît comme le facteur physio-pathologique nécessaire de l'hyperazotémie dans le paludisme, nous nous garderons bien de tirer, de cette constatation, la conclusion que d'autres facteurs n'interviennent pas. La désintégration tissulaire dont l'asthénie et l'amaigrissement rapide des paludéens nous révèlent l'existence, ne saurait être tenue pour négligeable. La destruction globulaire, qui atteint dans les accidents pernicieux et les fièvres bilieuses hémoglobinuriques une intensité extrême, intervient pour une large part dans la constitution de l'hyperazotémie. Gilbert, Chabrol et Bénard ont montré expérimentalement que cette destruction globulaire était la source d'une abondante uréogénie. Mais tout en reconnaissant l'importance de cette déssimilation endogène nous ne devons la considérer que comme un facteur accessoire qui vient apporter à un rein déjà défaillant un surcroît de travail qu'il est incapable d'accomplir.

Cette hyperazotémie constituée provoque des réactions de défense de la part des différents organes pourvus d'un pouvoir antitoxique marqué : le foie, les glanddes surrénales, et peut-être aussi la rate, la moelle des

os, le pancréas, le corps thyroïde et les glandes lymphogènes. De tous ces organes, que les études biologiques récentes nous ont fait connaître, il en est particulièrement un, le foie, dont le rôle connu depuis plus longtemps comme organe régulateur et comme instrument de défense contre les phénomènes d'auto-intoxication azotémique est primordial. Ce rôle important peut se déduire de quelques notions physiopathologiques. C'est ainsi que les enfants, chez lesquels le développement de la glande hépatique est proportionnellement plus grand que chez l'adulte, tolèrent mieux que lui l'azotémie.Les altérations anatomiques profondes dont le foie est toujours le siège au cours de l'intoxication par le plomb expliquent la gravité particulière de l'azotémie de la néphrite saturnine.

L'insuffisance hépatique est un élément de haute importance dans l'évolution de l'hyperazotémie au cours du paludisme. A l'autopsie du malade de l'Observation XIX on trouva le foie porteur de lésions d'hépatite nodulaire. La quinine donnée après le premier accès pernicieux amena bien une décharge urinaire (cœfficient urotoxique 0,800). Mais la déchéance fonctionnelle de cet organe ne permit pas au malade de supporter la deuxième accès qui l'emporta.

Le malade de l'observation XVI meurt avec un taux d'urée sanguine de 1,44 par litre. Celui de l'observation XV avec une concentration uréique de 1 gr. 41. Tous deux avaient un foie dont la réaction de Hay positive, traduisait la défaillance, et cette insuffisance hépatique explique ces hyperazotémies relativement faibles terminées par la mort.

Ainsi la gravité de l'hyperazotémie, dans le paludisme, n'est pas seulement le fait de l'insuffisance rénale, mais encore celui de l'altération fonctionnelle du foie dont la défaillance vient constituer ce que notre maître Ben-

hamou a appelé « *le grand syndrome d'alarme hépato-rénal.* »

C) Pathogénie des Accidents pernicieux.

Les rapports unissant l'hyperazotémie aux formes graves du paludisme nous conduisent à faire une revue sommaire des divers accidents pernicieux et de leurs conditions pathogéniques. La classification des accès pernicieux est actuellement basée sur leur symptomatologie, soit qu'elle revête un caractère général, soit qu'elle se borne à des manifestations purement locales. Au premier groupe se rattachent les formes dites algides caractérisées par « *la dépression progressive des forces, l'abaissement collapsif de la chaleur vitale et les déperditions excrétoires profuses* ». Elles sont constituées par l'accès pernicieux algide proprement dit, et, suivant l'existence de tel symptôme particulier, par les accès pernicieux diaphorétique, hémorragique, bilieux, cholérique et dysentérique.

Les accidents pernicieux avec symptômes locaux prédominants (anciennes fièvres comitées de Torti) se subdivisent en deux classes : celles des formes «*céphaliques*» avec symptômes nerveux et celle des formes « *pectorales* » avec manifestations cardiaques ou pulmonaires, comprenant les accès pernicieux syncopaux, dypnéiques ou asphyxiques, pulmonaires avec poussées congestives du côté des poumons et teinte cyanosée de la face.

Les formes céphaliques, les plus nombreuse sont:

Les accès pernicieux comateux ou soporeux.

Les accès pernicieux avec syndrome méningé et réaction cellulaire constante, pouvant même aller jusqu'à la purulence du liquide céphalo-rachidien comme l'ont signalé notre maître Soulié et son élève Bugey.

L'accès pernicieux délirant, avec délire en général bruyant.

L'accès convulsif ou épileptiforme plus commun chez l'enfant que chez l'adulte et enfin les accès pernicieux à formes hémiplégique, aphasique et amaurotique.

La pathogénie de ces différents accidents pernicieux ressortit à trois causes principales disent les auteurs classiques.

1° *A la destruction des hématies.* — L'altération sanguine réalisée par la perte d'un nombre considérable de globules rouges, rendrait particulièrement compréhensible la facilité avec laquelle se produisent les œdèmes et les hémoragies.

2° *A l'irritation des centres cérébro-spinaux.* — Maillot fait de cette irritation cérébrale et méningée la cause des accidents délirants et comateux. « L'irritation active et hypérémique de l'axe cérébro-spinal, voilà ce qui constitue la nature, l'essence des fièvres qui deviennent pernicieuses. »

Dans ce processus interviendraient l'hématozoaire et ses produits d'excrétion. Le rôle du parasite se déduit de l'abondance des hématozoaires, réalisant, au cours des accidents pernicieux, une véritable « *septicémie plasmodiale* ». Faisant un rapprochement entre le paludisme et certaines maladies microbiennes, dans lesquelles l'action pathogène du microbe est surtout fonction de ses toxines, quelques auteurs invoquent l'action des poisons secrétés par l'hématozoaire.

Grall admet l'existence de plusieurs toxines ; l'une nécrosante, spéciale au paludisme neuf, l'autre dont l'action irritative sur les éléments nobles des divers organes et sur leur tissu de soutènement, appartiendrait au paludisme vieilli ou rénové.

Cet auteur admet également l'action des toxines en dehors même des crises paludéennes alors que l'hématozoaire ne se rencontre généralement pas dans la circulation périphérique.

Si la production de ces toxines malariques aide à la compréhension des manifestations morbides du paludisme, leur existence n'a pourtant pas encore été démontrée et certains, tablant sur l'absence habituelle d'albuminurie, sur la non toxicité du sérum des paludéens et sur la tolérence de nombre de malades dont le sang est infecté d'hématozoaires pensent que le parasite est avant tout un grand destructeur d'hématies et qu'il ne provoque pas, par ses produits solubles, une notable infection de l'organisme.

3° *A l'oblitération temporaire ou définitive, des capilaires sanguins*, constatée à l'examen histologique des viscères des paludéens morts d'accidents pernicieux. Ces oblitérations seraient cause selon leur localisation, des accidents comateux, cholériques, des amblyopies, de l'aphasie transitoire etc...

Il est probable que l'irritation mécanique exercée par les parasites sur les centres nerveux est suivie de symptômes en rapport avec la région où siège l'irritation. Il est infiniment probable qu'à cette irritation mécanique s'ajoute également une irritation biologique résultant des produits plus ou moins nocifs, certains, mais encore inconnus de la vie des plasmodes.

A ces facteurs pathogéniques principaux doivent s'ajouter les lésions des glandes surrénales, signalées ces temps derniers par Paisseau et Lemaire, qui caractériseraient les formes pernicieuses, dites algides. Ces auteurs ont en effet constaté, chez des malades morts d'accès pernicieux algides, des lésions de surrénalite aigüe dégénérative.

Sans vouloir insister davantage sur l'importance de ces divers facteurs que nous nous bornons à signaler et sans toutefois méconnaître leur valeur pathogénique nous ne pouvons pas nous empêcher de constater le rôle prédominant que joue l'hyperazotémie dans la

genèse des accidents pernicieux comateux, soporeux et dypneïque.

Les premiers sont ceux que l'on observe le plus communément en Algérie et les quelques observations que nous en avons rapportées font ressortir la bénignité de ces formes, d'allure grave, qui ne s'accompagnent pas de rétention azotée; au contraire, l'hyperazotémie semble conditionner le cachet de perniciosité qui marque l'évolution le plus souvent mortelle de ces accès.

Cette pathogénie, le Professeur Bard l'avait déjà entrevue en 1883 lorsqu'il écrivait :

« Les manifestations pernicieuses ne présentent-elles pas d'ailleurs les plus intimes ressemblances avec les deux grands syndromes dus à la rétention des déchets organiques, à savoir : l'ictère grave et l'urémie. »

Mais il ne s'agit que d'une ressemblance et les auteurs classiques, au chapitre diagnostic, indiquent toujours les signes, « albumine dans les urines et autres signes de néphrite » qui éviteront de confondre l'accès pernicieux et l'urémie.

Cette question dogmatique n'est plus de mise aujourd'hui. Il importe, en pays palustre, non seulement de reconnaître l'hyperatozémie au cours du paludisme, mais encore de songer au paludisme en présence de symptômes d'urémie. C'est à cette seule condition qu'une thérapeutique appropriée permettra de sauvegarder la vie du malade, alors que la simple médication anti-azotémique aurait été insuffisante. L'observation XVII nous indique toute l'importance d'un diagnostic complet.

L'hyperazotémie dont nous venons de voir la physiopathologie et le rôle dans la pathogénie des accès pernicieux comateux, soporeux et dypnéïques, possède l'avantage de nous faire saisir le mode d'apparition de ces accidents redoutables.

1°*D'emblée, chez un brightique*, arrivé à la phase de saturation. Chez celui-ci le degré de concentration de l'urée dans le sang, avant l'accès, est tel qu'il ne peut plus être dépassé, sans que des accidents de haute gravité n'apparaissent.

Au premier accès paludéen ce seuil de saturation sera franchi et l'équilibre instable et fragile dans lequel se trouve l'urémique sera rompu.D'emblée, les accidents auront un caractère pernicieux.

2° *Au cours d'une série d'accès palustres.* — Dans ce cas, la limite de saturation est progressivement atteinte. A chaque accès, qui se termine en apparence normalement, s'aggrave le danger latent, s'approche la limite de tolérance.

La saturation toxique de l'organisme, progressivement réalisée par des accès successifs, va paralyser les moyens de défense, qu'un nouvel accès — pernicieux — emportera.

3° *A la suite de la fatigue et du surmenage* chez un paludéen déjà hyperazotémique. L'importance et la fréquence étiologique de ces deux facteurs, observés et étudiés au cours de la guerre, caractérisent les formes de cette troisième catégorie. Fatigue et surmenage ont imprimé un caractère spécial à ces néphrites, dites des troupes en campagne, essentiellement constituées par l'intoxication azotémique.

Leur action néfaste sur le rein revêt un caractère de brusquerie qui vient aggraver subitement l'évolution et le pronostic de certains accès paludéens qui prennent alors la forme pernicieuse.

***

Dans cette hyperazotémie, définie l'accumulation dans l'organisme de l'urée et des autres corps azotés, un fait capital de première importance a été mis en évidence par Widal et ses collaborateurs : la proportion-

nalité entre la rétention de l'urée, supposée dépourvue de toxicité, et celle des produits toxiques sur le rôle et la nature desquels nous allons revenir. L'élévation de la concentration uréïque témoignerait de la rétention des produits toxiques dont l'augmentation du taux de l'urée sanguine serait l'indicateur le plus souvent fidèle, bien que l'on ait constaté qu'il ne saurait y avoir de rapport fixe et bien défini entre son accumulation et celle des substances toxiques.

Si le plus souvent, un taux d'urée élevé concorde avec des manifestations urémiques, il est néanmoins des cas, très rares, ou une faible rétention uréïque s'accompagne d'accidents graves.

Ces produits toxiques responsables des accidents observés quels sont-ils ? La solution de ce problème difficile n'est pas encore donnée, malgré les travaux innombrables qui lui ont été de tous côtés consacrés.

L'urée a d'abord été considérée comme coupable, jusqu'aux travaux de Bouchard qui montra son rôle diurétique et lui dénia toute toxicité. La créatine et la créatinine constamment retenues avec elle furent tour à tour reconnues inoffensives. L'azote résiduel ou non uréïque qui renferme des substances azotées toxiques à grosses molécules, ne dialysant pas, fut à son tour accusé. L'étude de ses variations au cours de l'hyperazotémie aboutit à des résultats contradictoires. Dans certains cas il suit une augmentation progressive, parallèle à celle de l'urée, alors que, dans d'autres, son taux reste normal, malgré l'élévation de l'urée sanguine.

Ces constatations, comme le fait remarquer Castaigne, concordent avec l'opinion qui paraît devoir se faire jour de plus en plus, à savoir : qu'il y a des hypérazotémies de pathogénies très différentes.

Le rôle de l'ammoniaque, admis par Frérichs et rejeté depuis, a été remis en honneur par une série de travaux

récents. Carnot, Gérard et Mlle Moisonnier, au moyen d'expérimentation sur l'uréase, prouvèrent son indéniable toxicité « en injection intraveineuse, l'action de l'uréase est extrêmement rapide. La destruction totale de l'urée est pour ainsi dire instantanée. L'animal meurt d'ammoniémie en 2 ou 3 heures. L'ammoniaque produite par la diastase aboutit à une intoxication de type cérébral caractérisée d'abord par des convulsions, puis par du coma. La mort survient lorsque l'ammoniémie atteint le seuil de 0 gr. 07 d'azote ammoniacal par kilogramme de sang. »

Mais le *dogme de la non toxicité de l'urée*, presque universellement admis aujourd'hui, possède quelques adversaires et le Professeur Teissier se basant sur les expériences précédentes, propose une suggestion qui pourrait expliquer ce rôle toxique de l'urée, auquel beaucoup se refusent à croire, « si, dit-il, nous nous reportons au phénomène bien connu de la reversabilité des actions diastasiques, il ne serait pas impossible de trouver, dans cette concentration même de l'urée, la raison exclusive des phénomènes d'auto-intoxication par simple accumulation d'urée.Toutefois, l'action toxique pourrait ne pas relever directement de l'influence de l'urée retenue en excès ,mais résulter de la transformation en ammoniaque sous l'influence d'un ferment. Car les ferments hydrolisants, qui existent normalement dans le sang et les tissus, sont vraisemblablement capables d'hydroliser l'urée à la façon de l'uréase, lorsque cette urée atteint dans le sang, un degré de concentration déterminé. Rien ne s'oppose donc à ce que la concentration maxima de l'urée dans le sang ne puisse devenir, par suite d'un phénomène très simple d'hydrolyse, la source d'une transformation moléculaire aboutissant à la formation d'ammoniaque. »

On voit que la discussion reste ouverte et que l'accord

sur le rôle toxique de chacune des substances retenues est loin d'être fait.

Bien plus la rétention de certaines substances non azotées (sels de potasse et phosphore) ainsi que l'accumulation de celles provenant des actes de défense de l'organisme et du fonctionnement anormal des tissus et des organes malades, viendraient, d'après quelques travaux récents, compliquer ce problème déjà si difficile à résoudre.

Quoiqu'il en soit, la voie qui nous paraît la meilleure pour élucider ce problème, dans l'hyperazotémie au cours du paludisme, est de recueillir, selon les indications de Castaigne, des observations aussi complètes que possible, au double point de vue clinique et laboratoire et de voir si à la rétention de telle ou telle de ces substances correspond, d'une façon régulière, tel ou tel groupe de symptômes.

SYMPTOMATOLOGIE

L'hyperazotémie se manifeste, dans le paludisme, par la même symptomatologie que dans les maladies infectieuses. Le *syndrome ataxo-adynamique* que nous retrouvons dans nos observations XI-XII-XIV-XIII XVI-XV coïncide avec des taux d'urée sanguine élevés, (3,60-2,35-2,70-2,30-1,44-1,41). Ce syndrome, rattaché pour la première fois à la rétention azotée, au cours de la fièvre typhoïde, doit être, à l'heure actuelle, considéré comme la traduction clinique de l'hyperazotémie. Il est essentiellement constitué par :

De l'agitation motrice : « Il s'agit de malades qui ne restent pas en place, qui se tournent et se retournent dans leur lit, qui se découvrent, qui ne dorment pas, qui se plaignent sans pouvoir dire de quoi ils souffrent ». (Observations XV-XII-XI).

Des tremblements, « le plus souvent menus et localisés aux membres supérieurs et plus particulièrement aux mains : tremblements à plus grandes oscillations des membres inférieurs ».

Des soubresauts tendineux, des contractures (Observations XVI-XII-XI).

A côté de ces signes moteurs ataxiques, la *torpeur* ainsi définie par Widal, « un état qui va du simple abattement avec prostration jusqu'à la somnolence et au coma complet » est un excellent signe d'hyperazotémie. (Observations IV et V.)

Elle ne manque jamais dans les formes graves où elle atteint son intensité la plus grande : l'état comateux ou soporeux. (Observations XI-XII-XIII-XV-XVI-XVII).

L'*adynamie* peut même aller parfois jusqu'au Collapsus.

Les autres signes fréquemment observés sont :

Les symptômes méningés. (Obs. KVI-XI-XVIII). *Le kernig, la position en chien de fusil, les réactions cytologique et cytoalbumineuse du liquide céphalo-rachidien.* Tous signes, qui, généralement, disparaissent sous l'influence du traitement quinique.

Le myosis « signe fidèle d'azotémie.. » (Observations XI-XII-XIII-XV-XVI), ainsi que le *hoquet* (Observations XV et XVI) traduisent un état d'intoxication avancée. L'indication de sombre pronostic du myosis, sur laquelle Benhamou et Jahier ont particulièrement insisté, est des plus sûres. Sur vingt observations de malades atteints d'accidents pernicieux, avec symptômes hyperazotémiques, que nous avons dépouillées et dans lesquelles le myosis se trouve mentionné, dix-neuf se terminent par la mort.

Le rythme respiratoire de Cheyne-Stokes (Observation XIII).

A côté de ces signes, que l'on rencontre toujours, plus ou moins nombreux, ils s'en trouvent d'autres : l'*inappétence absolue* et *le dégoût des boissons* qui n'apparaissent que tardivement « lorsque l'azotémie, déjà importante, ne saurait tarder à rendre inopérante toute thérapeutique ».

Le *trouble de l'eau*, expression très imagée, qui désigne les troubles de l'élimination aqueuse : l'oligurie et l'anurie, symptômes certains d'hyperazotémie. Nous avons vu, en effet, qu'un débit urinaire quotidien inférieur à 500 centimètres cubes s'accompagnait d'hyperazotémie, dite par oligurie, atteignant progressivement des taux considérables. De tels symptômes ne peuvent laisser aucun doute sur l'existence de l'hyperazotémie. (Observations XI-XII-XV-XVI).

DIAGNOSTIC

Hormis les cas où le « trouble de l'eau » s'observe d'une façon permanente, tous les signes que nous avons décrits, bien que certains comme le myosis et la respiration de Cheyne-Stokes aient une haute valeur diagnostique ne sont que des signes de présomption. Si leur constatation, au cours du paludisme, doit faire songer à l'hyperazotémie, ils ne permettent toutefois pas, à eux seuls, d'en affirmer l'existence. Le malade de l'observation IX, présentait plusieurs symptômes dont la réunion éveillait l'idée de l'hyperazotémie.

Il était dans un état de torpeur accentuée voisine du coma, il avait de l'agitation motrice, de l'angoisse, de l'inappétence absolue et du dégoût des boissons. Son taux d'urée sanguine était de 0 gr. 24 par litre. Ce malade n'était pas hyperazotémique et sa guérison fut rapide.

Le dosage de l'urée sanguine, auquel on devra toujours recourir, est l'élément de certitude qui seul pourra trancher le diagnostic. Si le secours du laboratoire est dans ces cas nécessaire, il devient indispensable lorsque le paludisme ne s'accompagne d'aucun signe clinique d'hyperazotémie. Le dosage systématique de l'urée sanguine des paludéens a montré que les malades des observations I, II, III, IV, V, VI, VII et VIII étaient des hyperazotémiques. Sans le laboratoire, la rétention uréïque qu'ils présentaient serait passée inaperçue.

PRONOSTIC

Si la notion d'hyperazotémie, dans le paludisme, est intéressante au point de vue diagnostique elle le devient davantage au point de vue pronostique, comme le montre la lecture de nos observations. Elles nous font voir d'abord que le taux de l'urée sanguine peut atteindre des chiffres très élevés: 3 gr. 60, 2 gr. 70, 2,35, 2,30 (Observations XI, IXV, XII, XIII). Ces taux considérables se rencontrent chez des malades qui ont une réaction de Hay négative et qui présentent des troubles de l'élimination aqueuse, *oligurie* et *anurie*. Tous ces paludéens, chez lesquels la concentration uréïque dépassait deux grammes, sont morts, et nous pensons, avec Benhamou, Jahier et Barthélemy, que la seule constatation d'un taux d'urée sanguine supérieur à deux grammes commande un pronostic fatal.

Les autres observations qui nous montrent des rétentions beaucoup moins élevées sont d'une interprétation plus délicate. Les indications pronostiques qu'elles comportent doivent, pour avoir quelque valeur, être envisagées, non pas d'une façon générale, mais bien dans les différentes formes cliniques dans lesquelles l'hypérazotémie accompagne le paludisme.

Vouloir dans ces cas attribuer à un certain taux d'urée sanguine une valeur pronostique toujours la même serait faire œuvre de mauvais observateur qui irait au-devant de faits qu'il ne saurait expliquer.

C'est ainsi que les malades des observations (XVI et XV) ont un taux d'urée sanguine (1 gr. 44 et 1 gr. 41) à peu près équivalent à celui des malades des observations III et II (1 gr. 10 et 1 gr. 16). Ceux-là meurent alors que ces derniers guérissent.

Le faible écart existant entre ces deux concentrations uréïques ne peut, sans le secours de la clinique, expliquer ces évolutions dissemblables. Les deux premiers sont en état d'insuffisance hépatique et ce degré relativement restreint d'hyperazotémie (1 gr. 44 et 1 gr. 41), s'accompagne de symptômes nerveux d'intoxication : Torpeur, syndrome méningé, hoquet, myosis, ataxo-adynamie, symptômes qui nous autorisent à distinguer deux formes cliniques d'hyperazotémie. *L'une que le laboratoire a découverte, et l'autre que l'observation attentive du malade nous a fait pressentir.*

Les malades, chez lesquels le dosage de l'urée sanguine a seul révélé l'hyperazotémie, guérissent rapidement sous l'influence du traitement quinique. (Observations I, II, III, IV, V, VII et VIII).

Ceux, chez qui l'observation clinique faisait pressentir l'hypérazotémie (XI, XII, XIII, IXV, XV, XVI), sont morts à l'exception du malade de l'observation XVII, qui avait un taux d'urée sanguine de 0,92 par litre que la quinine fit rapidement tomber à 0,37. Ce qui nous permet de dire que, dans le paludisme, lorsque l'hypérazotémie se manifeste par des symptômes cliniques, son pronostic est généralement fatal si le taux de l'urée sanguine ne regresse pas rapidement sous l'influence du traitement quinique.

CHAPITRE III

LES TECHNIQUES

Le dosage de l'urée. La réaction de HAY

On voit de quels secours peuvent être, pour le praticien, le dosage de l'urée dans le sérum sanguin et la réaction de Hay, ainsi que les indications, souvent impossibles à prévoir, que ces deux procédés de laboratoires peuvent fournir, dans l'établissement du pronostic du paludisme. Nous en décrirons minutieusement les techniques de façon que le médecin, isolé de tout laboratoire, puisse lui-même recourir à ces deux précieux moyens d'investigation.

1) Le dosage de l'urée par la méthode gazométrique. — Cette méthode, basée sur la mesure du volume d'azote libéré par l'action de l'hypobromite de soude sur l'urée, dose en même temps des substances azotées non coagulables autres que l'urée ; pour cette raison certains auteurs lui préfèrent la méthode pondérale au xanthydrol qui, elle, ne dose que l'urée.

Carnot, Gérard, et Mlle Moissonier ont comparé ces deux méthodes. Ils ont montré par des dosages successifs de l'urée sanguine d'un urémique en évolution progressive, que l'urée, dosée par l'hypobromite de soude augmentait avec les progrès de la maladie, alors que, par le xanthydrol son chiffre restait sensiblement stationnaire. Cet écart qui va de 30 à 60 % représente le chiffre de l'azote non uréïque toxique dont l'élévation, utile à connaître, rend compte de l'évolution fâcheuse de l'hyperazotémie. C'est pourquoi la méthode

gazométrique, plus simple et plus rapide, nous paraît plus utile en clinique que la méthode pondérale.

Comme d'une part l'hypobromite de soude dégage l'azote de l'urée et celui des corps voisins qui l'accompagnent (l'ammoniaque en particulier) comme, d'autre part, on opère toujours par comparaison avec une solution titrée d'urée, il est plus exact de dire que l'on mesure de la sorte non pas l'urée, mais *l'indice hypobromique en urée.*

Cette réserve faite, voici, avec la technique, la description du matériel et des produits chimiques nécessaires à la recherche de l'indice hypo-bromique en urée.

a) Le Matériel nécessaire

1° *Un uréomètre d'Ambard.* — C'est un uréomètre d'Yvon, légèrement modifié par l'adjonction d'un doigtter de caoutchouc, contenant des billes de verre, qui vient coiffer l'extrémité inférieure de l'appareil. C'est l'uréomètre dont nous nous servons et que nous recommandons particulièrement.

2° *Trois verres à pieds coniques de 60 centimètres cubes.*

3° *Une pipette jaugée à un centimètre cube entre deux traits.*

4° *Deux pipettes de 10 centimètres cubes*, graduées en centimètre cube.

5° *Un entonnoir en verre.*

6° *Un agitateur en verre.*

7° *Un récipient de deux ou trois litres de capacité*, qui servira de cuve à eau. Un seau peut suffire, à condition qu'il ait au moins 30 centimètres de hauteur.

8° *Du papier filtre.*

b) Les Produits chimiques indispensables

1° *Brome* ..... 50 grammes

A conserver en flacons bouchant à l'émeri.

2° *Urée pure cristallisée* ..... 100 grammes
3° *Lessive de soude.* (Densité = 1,33). 1000 grammes
4° *Acide trichloracétique cristallisé*... 50 grammes
5° *Teinture de phtaleïne du phénol.* 30 cent. cubes
6° *Eau distillée.* — 5 litres.
7° *Acide chlorhydrique.* — 1 litre.

c) Solutions

A préparer par le praticien, s'il est propharmacien, ou par le pharmacien dans le cas contraire :

1° Acide trichloracétique ..... 20 gr.
Eau distillée ..... 100 gr.

Cette solution peut se conserver indéfiniment.

2° Urée ..... 1 gr.
Eau distillée ..... 100 gr.

Ne se conserve pas plus de 10 jours. Ajouter à la solution quelques petits cristaux de Thymol.

3° Brome ..... 10 cent. cubes
Lessive de soude (d. 1,33)... 100 cent. cubes
Eau distillée ..... 100 cent. cubes

Mélanger la lessive de soude à l'eau. Laisser refroidir et ajouter, peu à peu, le Brome en refroidissant sous un jet d'eau froide et en agitant constamment. Le Brome doit être manipulé avec précaution, à l'extérieur si possible, en évitant de respirer les vapeurs abondantes qu'il dégage. Cette solution peut se conserver huit jours à l'obscurité.

Le prix de revient du matériel et des produits chimiques sus-mentionnés s'élève, à l'heure actuelle, à la somme modique de 37 fr. 25.

Au praticien qui n'aura pas à faire des dosages quotidiens nous recommandons le mode de préparation extemporané suivant :

Préparer la solution de réserve :

A) Lessive de soude (d. = 1,33).... 100 cent. cubes
Eau distillée ..... 100 cent. cubes

Pour l'emploi, prendre 20 centimètres cubes de la solution A, et y ajouter 1 cent. sube de Brome en refroidissant et en agitant jusqu'à dissolution complète. Cette quantité de solution d'hypobromite de soude est suffisante pour un dosage.

Pour prélever facilement le Brome, on plonge lentement, selon les indications de Ville et Derrien, la pipette de 1 cent. cube dans du Brome placé sous une couche d'eau dans un flacon étroit et assez profond. Dans ces conditions, l'eau pénètre d'abord dans la pipette et surnage le Brome ; on est ainsi, dans ce prélèvement, moins incommodé par les vapeurs irritantes de ce corps.

d) Ce qu'il faut faire

1° Recueillir par ponction veineuse ou par des ventouses scarifiées 30 à 40 centimètres cubes de sang de façon à obtenir au moins 12 centimètres cubes de sérum.

2° Laisser coaguler et détacher le caillot pour faciliter sa rétraction. Si la coagulation n'a pas fourni la quantité de sérum nécessaire exprimer énergiquement, comme le recommande Ambard, le caillot dans un nouet de toile ou de gaze en plusieurs doubles (le dosage portera alors sur un mélange de globules et de sérum ce qui pratiquement n'a pas d'importance).

Le dosage de l'urée peut-être effectué sur le liquide céphalo-rachidien ou sur tous les liquides pathologiques de l'organisme (pus, ascite, épanchement pleural).

Les résultats sont sensiblement les mêmes : la différence, entre la quantité de l'urée sanguine et celle des liquides pathologiques, ne portent le plus souvent que sur la deuxième décimale et très rarement sur la première.

Verser le liquide en expérience dans un verre conique.

Quelle que soit la nature du liquide, la désalbumination de Moog est indispensable. Pour cela.

3° Au moyen d'une pipette de 10 centi. cubes introduire 14 à 16 cent. cubes de sérum dans un verre conique. On ne soufflera jamais dans les pipettes et la lecture s'y fera toujours à la partie inférieure du ménisque. Prélever avec la même pipette, prélablement lavée à l'eau et rincée à l'eau distillée, un égal volume de la solution d'acide trichloracétique à 20 %. L'ajouter lentement au sérum et agiter fortement, avec l'agitateur en verre, pour bien broyer le caillot formé et homogéiniser la masse.

4° Filtrer, dans le troisième verre le mélange ainsi obtenu, sur un filtre sans plis que l'on confectionnera facilement en pliant en quatre un carré de papier filtre dont on arrondira au ciseau, l'extrémité libre avant de le porter sur l'entonnoir. Veiller à ce que le filtre adhère bien aux parois.

5° Coiffer avec le doigtier de caoutchouc muni des perles de verre, l'extrémité de la grande branche de l'uréomètre dont on aura soin de maintenir le robinet toujours graissé avec un peu de vaseline. Ouvrir le robinet et exprimer le doigtier de caoutchouc; l'air qu'il contenait s'échappe facilement et le doigtier étant écrasé refermer le robinet. Cette manœuvre facilite le passage du liquide de la branche supérieure dans la branche inférieure de l'appareil.

6° Introduire alors à la pipette dans la partie supérieure de l'uréomètre, 12 centimètres cubes du filtrat constitué par un mélange à parties égales du sérum et d'acide trichloracétique. Ouvrir le robinet; le liquide passe facilement dans la branche inférieure. Laver abondamment la pipette à l'eau puis à l'eau distillée.

7° Rincer à trois ou quatre reprises, avec un ou deux centimètres cubes d'eau distillée, prélevée au moyen de la deuxième pipette, la branche supérieure. Faire passer chaque fois dans la chambre à dégagement et ajouter à la dernière eau de lavage une goutte de la teinture de phtaleïne du phénol.

8° Introduire, toujours de la même façon, quelques centimètres cubes de lessive de soude étendue d'eau jusqu'à ce que la réaction du liquide contenu dans la branche inférieure soit franchement alcaline (coloration rose).

9° Compléter avec quelques centimètres cubes d'eau de façon que le capuchon de caoutchouc étant comprimé par la main et le robinet ouvert, le grand tube de l'uréomètre soit complétement rempli par le liquide mais en évitant toutefois qu'il n'envahisse le tube supérieur.

10° Fermer le robinet de l'uréomètre et verser, jusqu'au trait marqué 10, la solution d'hypobromite dans la partie supérieure.

Ouvrir le robinet et faire descendre l'hypobromite dans la chambre à dégagement; fermer le robinet lorsqu'il restera une faible hauteur de la solution dans la petite branche. Ce temps est le plus délicat et si une manœuvre brutale introduisait de l'air dans la chambre inférieure il serait nécessaire de recommencer les diverses manipulations décrites plus haut.

11° Le dégagement gazeux se produit. Pour le faciliter renverser l'appareil, tenu à la main, à une dizaine

de reprises. Le brassage du liquide s'effectue ainsi, grandement facilité par les billes de verre.

12° Le dégagement gazeux terminé, au bout de 10 minutes environ, porter l'uréomètre dans la cuve à eau et décapuchonner sous l'eau.

Attendre que l'équilibre de température se soit établi.

13° Amener le liquide contenu dans l'uréomètre au même niveau que celui de la cuve par un mouvement d'ascension ou de descente de l'appareil. Faire ainsi à la partie inférieure du ménisque, la lecture du volume de gaz dégagé.

Soit N ce volume.

14) Nettoyer l'uréomètre avec un peu d'eau acidulée par de l'acide chlorydrique. Laver abondamment à l'eau puis à l'eau distillée. Rincer le doigtier de caoutchouc et les perles de verre à l'eau ordinaire pour éliminer l'hypobromite, puis à l'eau distillée. Introduire les perles dans le doigtier et recapuchonner la branche inférieure de l'appareil, comme précédemment.

15°) Répéter les diverses opérations du dosage avec un centimètre cube de la solution d'urée à 1 p. 100.

a) Introduire dans l'uréomètre un cent. cube de la solution d'urée au moyen de la pipette d'un cent. cube. La rincer à l'eau distillée.

b) Opérer comme plus haut mais en négligeant l'alcalinisation par la lessive de soude du temps 8° et l'adjonction de phénol phtaleine à l'eau de lavage de la partie supérieure de l'uréomètre.

Soit *n* le volume d'azote dégagé par un cent. cub. de la solution d'urée, c'est-à-dire par 0 gr. 01 d'urée.

Le liquide examiné renferme $\frac{5\,N}{3\,N}$ grammes d'urée par litre.

Exemple :

12 centimètres cubes de liquide sérum acide-trichloracétique ont dégagé 1 cc 8 d'azote.

0 gr. 01 d'urée a donné 3 cc. 4.

Il y a $\frac{5 \times 1,8}{3 \times 3,1} = 0,882$ grammes d'urée par litre.

La quantité de 6 cent. cubes de sérum est celle que l'on devra toujours s'efforcer d'obtenir pour que le dosage de l'urée soit aussi précis que possible. Dans le cas où l'on ne disposerait pas d'un tel volume ou si l'on opérait sur une quantité de sérum supérieure à 6 centi. cubes, voici la formule générale qui exprimera le résultat :

$$\text{Urée} = \frac{10 \times N}{n \times v} \quad \text{grammes par litre.}$$

Et dans laquelle :

N représente le volume d'azote dégagé par v. centi. cubes de liquide examiné (ce chiffre v, est toujours la moitié de celui du liquide sérum-acide trichloracétique introduit dans l'uréomètre.)

n le volume d'azote dégagé par 1 cent. cube de la solution d'urée à 1 pour 100 (0 gr. 01 d'urée.)

La Réaction de Hay

Filtrer, dans un verre conique, 50 à 100 cent. cubes d'urines, fraîchement émises, et laisser tomber à la surface une pincée de fleur de soufre. La présence des sels biliaires provoque rapidement, par abaissement de la tension superficielle des urines, la précipitation, au fond du verre sous forme d'une fine poussière, des petites particules de soufre. La réaction est alors dite positive.

C'est une réaction qui décèle l'insuffisance hépatique sans la mesurer. Elle est très simple en même temps que très sensible mais exige — pour conserver toute sa valeur — quelques précautions de détails.

La fleur de soufre, toujours bien sèche, sera déposée avec précaution à la surface des urines et ne devra jamais être manipulée avec les doigts susceptibles de l'enduire de graisse qui fausserait la réaction.

La technique qui offre toutes les garanties désirables est celle préconisée par notre ami le Docteur GRUNY, chef de laboratoire de M. le Professeur Soulié : Un gros tampon d'ouate, fixé à l'un des bouts d'un petit bâton de bois repose sur la fleur de soufre contenue dans un flacon à large ouverture bouchant hermétiquement. La longueur du petit bâton est telle que son autre extrémité affleure la partie inférieure du bouchon obturant l'orifice du flacon. Ce dernier sera conservé à l'abri de l'humidité, dans un endroit sec.

Pour l'emploi, après avoir débouché le bocal, on saisit l'extrémité libre du bâtonnet et l'on amène le tampon chargé de fleur de soufre presque au contact de la surface des urines examinées. A ce moment, quelques petites secousses, données au bâton, avec un doigt, provoquent, avec toute la délicatesse souhaitable, le dépôt de la fleur de soufre à la surface des urines.

L'ingestion de certains médicaments tels que le copahu, le cubèbe, le santal et la térébenthine pourrait seule, d'après LANGEVIN et BRULÉ, fausser la réaction.

En dehors de cette cause d'erreur, due à l'absorption des balsamiques, la précipitation, même faible, de la fleur de soufre permet pratiquement d'affirmer la déficience hépatique.

CHAPITRE IV

TRAITEMENT

La première indication thérapeutique est l'administration de la quinine; elle suffit à assurer la guérison des malades des Observations I-II-III-IV-V-VI-VII-VIII.

L'observation V nous indique que, pour obtenir de façon complète et définitive le retour à la normale de la perméabilité rénale, l'emploi de ce médicament doit être assez longtemps continué. Chez ce malade 14 jours de traitement à la dose de 0 gr. 80 font baisser la concentration uréique de 0 gr. 90 à 0 gr. 24, par litre, mais 18 jours après la suspension du traitement, sans qu'aucun accès ne survienne, le taux de l'urée sanguine remonte à 0 gr. 434 avec une constante de 0,161. Ce malade que l'on pouvait considérer comme cliniquement guéri ne l'était pas. La quinine est donc reprise pendant un mois. Le taux de l'urée sanguine est de 0 gr. 25 par litre, à la cessation du traitement, et la constante de 0,071 .La guérison persistait un mois et demi après, à la sortie du malade (urée sanguine : 0,27 : K = 0,074).

C'est là, une constatation qui vient à l'appui de la règle thérapeutique générale du paludisme sur laquelle insiste notre Maître le Professeur SOULIÉ, à savoir que le traitement quinique doit être poursuivi pendant une durée d'au moins six semaines dans les cas de moyenne intensité et d'avantage « lorsqu'on se trouve en présence de malades infectés depuis longtemps, et dont le délabrement s'accompagne de ces hypertrophies considérables de la rate, d'altérations profondes de volume ou de fonctionnement du foie, d'anémie plus

ou moins marquée, d'œdèmes dyscrasiques, et d'une asthénie telle qu'ils sont à peine capables de se tenir debout. Cette perturbation qui a transformé en quelques mois des hommes vigoureux en véritables loques, est due, la plupart du temps, à un traitement quinique insuffisant ou insuffisament prolongé. »

Nous dirons donc *qu'à doses suffisantes, le traitement quinique, convenablement poursuivi, assure à lui seul la guérison des hyperazotémies bien compensées ;* mais lorsque la décompensation s'est produite son action n'est plus aussi certaine. Comme le dit Laveran, la quinine exige d'être appliquée à temps (Observation XVII) ; les accidents ont malheureusement une marche si rapide que l'intervention médicale est trop souvent tardive et par suite inefficace.

Benhamou et Jahier estiment même que la quinine peut avoir, dans certains cas, une action néfaste. « A forme grave de paludisme devons-nous opposer de fortes doses de quinine et n'allons-nous pas aller ainsi jusqu'à donner à des formes très graves de paludisme des doses de médicament qui sera nocif

Il nous a semblé que, sur un rein imperméable à l'urée, sur un rein que ce toxique a rendu encore plus imperméable par son accumulation même, il ne fallait pas attendre avantage de la quinine employée à forte dose si le taux de l'urée dépasse 2 gr. Alors que son action est spécifique jusque-là, l'alcaloïde nous a semblé dans ce cas diminuer encore la sécrétion de l'urine.

Nous l'avons essayée même par voie intra-veineuse, sans aucun résultat autre que la précipitation de l'issue fatale malgré la dilution étendue de la solution et la lenteur de l'injection. »

Dans ces cas d'hyperazotémies *décompensées*, la quinine ne suffit plus. En présence de symptômes, dont la

gravité est immédiatement menaçante, la médication antiazotémique doit s'ajouter à la médication spécifique. Cette thérapeutique ne visera donc plus seulement à combattre l'atteinte malarique mais :

a) A empêcher par une diétique sévère, l'apport de nouvelles quantités d'urée ;

b) A favoriser l'élimination de l'urée déjà accumulée.

Le régime lacté, autrefois communément employé comme régime de désintoxication, est condamné aujourd'hui pour la trop grande quantité d'albumine, 150 gr. environ, qu'il introduit dans l'organisme.

Le régime diététique de choix est le régime hydrique: 8 à 10 litres d'eau lactosée par jour à condition que le malade ne soit ni chlorurémique ni anurique. Il ne sera pas poursuivi plus de trois jours pour éviter le danger de l'autophagie, et deviendra lactohydrique pendant les jours consécutifs, lacté si les accidents s'amendent.

L'indication, la plus urgente, est la saignée abondante d'au moins 500 centimètres cubes, plus copieuse si on le juge nécessaire.

La ponction lombaire ne devra pas être oubliée, elle est susceptible de rendre d'énormes services comme Castaigne et André Veill l'ont montré.

Quelques ventouses scarifiées ou sangsues, placées au niveau du triangle de Jean-Louis Petit, pourront faciliter le dégagement de la circulation rénale.

Le sérum glucosé isotonique, à la fois tonique et nutritif, sera administré en injections sous-cutanées à la dose journalière de 4 à 500 centimètres cubes.

La digitale toni-cardiaque et diurétique sera prescrite à hautes doses, XV gouttes de solution de digitaline cristallisée au millième le premier jour, XV gouttes le deuxième jour, X gouttes le troisième jour, V gouttes les 6 jours suivants, sans oublier l'extrait alcoolique

de scille, diurétique désazoturant. Le vin de Trousseau qui réalise cette synergie médicamenteuse est particulièrement à recommander.

En face d'un malade n'urinant presque plus la thérapeutique devra être encore plus active.

L'injection de sérum glucosé hypertonique à 300 pour 1.000, selon la méthode de Fleig, en injection intraveineuse à la dose de 4 à 500 centimètres cubes, est une médication qui a de beaux succès à son actif. Il ne faudra pas craindre d'y avoir recours, tout en prenant certaines précautions qui permettront d'éviter certains accidents, inhérents à la méthode.

Le malade devra être réhydraté énergiquement, avant l'injection, par l'administration d'un lavement d'eau bouillie tiède de 500 centimètres cubes ou par l'ingestion d'une quantité de boisson équivalente. L'injection (300 centimètres cubes en un heure) sera poussée lentement, maintenue à la température constante de 37° et précédée d'une soustraction sanguine d'au moins 50 centimètres cubes.

Le sérum de veine rénale pourra être utilisé avec profit, à la condition expresse que le foie ne soit pas déjà nettement déficient. On l'injectera dans le tissu cellulaire sous cutané à la dose de 20 centimètres cubes que l'on pourra renouveler les deux ou trois jours suivants.

La mise en œuvre de tous ces moyens thérapeutiques amènera parfois la guérison (observation XVII), mais l'atteinte profonde du parenchyme rénal, ainsi que la déficience des fonctions hépatiques la rendront, hélas ! bien souvent inopérante (observations XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI).

CONCLUSIONS

1° L'hyperazotémie est fréquente au cours du paludisme.

2° Sa physiopathologie relève de l'imperméabilité rénale à laquelle, dans les formes graves, se surajoute parfois le trouble de l'élimination aqueuse (élévation du coefficient uréo-secrétoire d'AMBARD, abaissement du coefficient urotoxique, oligurie, anurie).

Sa tolérance n'est pas seulement fonction du degré de la rétention azotée, mais dépend aussi du bon état fonctionnel du foie et des organes munis d'un pouvoir antitoxique marqué (corps thyroïde, glandes surrénales etc....).

Elle paraît devoir jouer à côté d'autres facteurs, depuis longtemps connus, un rôle primordial dans la pathogénie des accidents comateux, soporeux et dyspnéïque auxquels elle semble donner ce cachet de perniciosité d'extrême gravité.

Sa physiopathologie permet de saisir le mode d'apparition de ces accidents pernicieux qui surviennent :

D'emblée.

Progressivement : au cours d'une série, plus ou moins longue, d'accès palustres ou consécutivement à la fatigue et au surmenage.

3° Les symptômes cliniques de l'hypérazotémie n'apparaissent que lorsque la rétention azotée atteint déjà un chiffre élevé ou, dans le cas contraire, lorsque la défense antitoxique de l'organisme faiblit.Ils sont essentiellement constitués par des phénomènes d'ordre nerveux, respiratoire, urinaire et digestif : adynamie, tor-

peur, coma, agitation motrice, tremblements, soubresauts tendineux, contractures, syndrome méningé, myosis, hoquet, rythme respiratoire de Cheyne-Stokes, dyspnée, oligurie, anurie, dégoût absolu des boissons et des aliments.

Mais tous ces symptômes cliniques, hormis les troubles de l'élimination aqueuse lorsqu'ils existent de façon permanente, ne sont que des signes de présomption. Le seul élément qui puisse affirmer le diagnostic est le dosage de l'urée sanguine auquel, dans le paludisme, on devra toujours faire appel.

4° On peut, jusqu'à nouvel ordre, faire confiance à la valeur pronostique des hyperazotémies supérieures à deux grammes dont la seule constatation comporte un pronostic fatal à brève échéance.

Lorsque, dans le paludisme, l'hyperazotémie se manifeste par des symptômes cliniques le pronostic est généralement fatal si le taux de l'urée sanguine ne régresse pas rapidement sous l'influence du traitement quinique.

5° L'accumulation de l'urée dans l'organisme est le « *témoin fidèle* » de la rétention des produits toxiques dont quelques uns seulement nous sont connus. Des observations ultérieures fixeront le rôle et la nature de ou des poisons responsables des accidents de l'hyperazotémie dans le paludisme.

De tous les nombreux procédés de dosage de l'urée le plus simple et le plus pratique en clinique est celui basé sur la mesure du volume d'azote libéré par l'hypobromite de soude.

6° Le traitement de choix de l'hyperazotémie dans le paludisme est réalisé par l'administration de la quinine dont seule une concentration uréïque supérieure à deux grammes pourra contre indiquer l'emploi.

La médication anti-azotémique viendra s'adjoindre à la médication spécifique lorsque l'hyperazotémie se manifestera par des symptômes cliniques, mais la mise en œuvre de tous ces moyens thérapeutiques devra être précoce pour présenter le plus de chances possible de succès.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ABRAMI ET SENEVET.

1917 — Recherches sur la pathogénie du paludisme à plasmodium falciparum. La réaction schizontolytique. Mécanisme des rechutes.

PARIS — *Soc. Médic. des Hôp.*, p. 519.

1917 — Pathogénie du paludisme à plasmodium falciparum. Rôle de l'immunité. Mécanisme des rechutes.

PARIS — *Soc. Méd. des Hôp.*, juillet.

ACHARD ET LEBLANC.

1914 — La rétention de l'urée dans les néphrites aiguës.

PARIS — *Soc. Méd. des Hôp.*, t. 38, p. 94.

AIMARD (J.).

1912 — Les formes de l'Azotémie.

ALGER — *Thèse* n° 12, 106 p. Jourdan, éditeur, place du Gouvernement.

AMBARD.

1913 — Application de la constante uréo-secrétoire.

PARIS — *Soc. Méd. des Hôp.*, t. 36, p. 765.

AMBARD, CARRION ET GUILLAUMIN.

cités par MARTINET : *Diagnostic clinique*, p. 221.

AMBARD ET HALLION.

1912 — Sur une modification d'uréomètre en vue du dosage de l'urée sanguine.

Presse Méd., 14 décembre, p. 1043.

AMEUILLE.

1916 — Les Néphrites aiguës azotémiques des troupes en campagne.

Presse Méd., n° 61, 2 novembre.

AMEUILLE (P.), SOURDEL (L), et MARCORELLE (A.-P.)

1918 — Un cas de bilieuse hémoglobinurique.

PARIS — *Soc. Méd. des Hôp.*, t. 42, 3e série, p. 556.

ANTONI (M.).

1902 — Considérations sur quelques observations d'accidents pernicieux d'origine palustre.

LYON — *Thèse* n° 83, 48 p. Passim.

ARDIN-DELTEIL, RAYNAUD ET GRANGER.

1911 — Etats méningés au cours du Paludisme.

Alger — *Bull. méd. de l'Algérie*, 10 novembre.

BARD (L.).

1883 — Accidents pernicieux d'origine palustre.

Lyon — *Thèse d'agrégation*, passim.

BEGUET Maurice.

1918 — Parasitologie et anatomie pathologique. In paludisme en Macédoine, 1915-1916-1917, p. 97.

Brochure publiée par l'Armée d'Orient (épuisée).

BENHAMOU (Ed.).

1919 — Traitement des grands syndromes du paludisme.

Paris — *Bulletin général de Thérapeutique* n° 12, p. 536. O. Doin, éditeur.

BENHAMOU (Ed.) et JAHIER (H.).

1922 — Azotémie et Paludisme.

Alger — *Travail dactylographié de l'ambulance d'El-Kettar*, présenté à la *Société de Médecine* pour le prix Maillot, pp. 6 et 11.

BENHAMOU (Ed.), JAHIER (H.) et BARTHELEMY.

1921 — Azotémie et Paludisme : pathogénie de certains accès pernicieux.

Presse Méd., n° 92, p. 912.

1921 — L'Azotémie dans le typhus exanthématique.

Paris Médical n° 52, p. 502.

BERNARD (L.) et LAEDERICH (L.).

1908 — Le foie dans les affections du rein. Etude des lésions expérimentales.

Presse Méd. n° 2, p. 153.

BONNOTE (P.).

1910 — Urée du liquide céphalo-rachidien.

Lyon — *Thèse* n° 23, 88 p., passim

BRULÉ Marcel.

1922 — Insuffisance hépatique et rétention biliaire.

Paris — *Journal Méd. Franç.* n° 2, p. 72.

A. Poinat, éditeur, 21, rue Cassette.

BRULÉ et GARBAN.

1914 — Les procédés actuels d'études de l'insuffisance hépatique.

Gazette des Hôpitaux, n°s 25 et 28.

BRULÉ, GARBAN et LE GAL LA SALLE.

1914 — Les rétentions biliaires latentes dans certaines lésions toxiques et infectieuses du foie.
Revue de Chirurgie, n° 6, p. 773.

BUGEY (L.).

1920 — Contribution à l'étude des réactions méningées dans le Paludisme.
ALGER — *Thèse* n° 12, 56 p. Passim.

CARNOT (P.) et GERARD (P.).

1919 — Action des injections intraveineuses d'uréase.
PARIS — *C. R. Soc. de Biol.*, p. 391.

CARNOT (P.), GERARD (P.) et MOISSONIER (Mlle).

1919 — Résultats différents des dosages par l'hypobromite et le xanthydrol chez les grands Azotémiques.
PARIS — *C. R. Soc. de Biol.*, p. 1138.

CARRION et GUILLAUMIN.

1912 — Détermination de l'insuffisance fonctionnelle du rein par la Constante d'Ambard.
PARIS — *Soc. Méd. des Hôp.*

CASTAIGNE (J.).

1921 — Les rapports présentés au premier congrès de la Société Internationale d'Urologie sur les Néphrites à syndrome urémigène
Journal Méd. Franç., n° 7, pp. 272, 276, 279.

CASTAIGNE (J.).

1921 — Le Livre du Médecin : Maladies des Reins, p. 219.
PARIS — Poinat, éditeur.

COSTA, PECKER et TROISIER.

1917 — L'Azotémie dans la spirochétose ictéro-hémorragique.
PARIS — *C. R. Soc. de Biol.*, p. 375.

DARRÉ.

1907 — De l'influence des altérations du rein sur les glandes surrénales.
PARIS — *Thèse* n° 161, 163 p. Passim.

DERRIEU (G.).

1918 — Contribution à l'étude du Paludisme à l'armée d'Orient.
ALGER — *Thèse* n° 3, 39 p. Passim.

DESHAYES (A.).

1912 — La Néphrite paludéenne.

ALGER — *Thèse* n° 11, 114 p. Passim. — Montégut, éditeur, 12, rue Charras.

DUMITRU DIMITRESCO et ALIN POPESCO.

1914 — L'Azotémie et la Mort

Presse Méd. n° 51, p. 487.

FEUILLÉE.

1911 — Dosage de l'urée du sang.

PARIS — *C. R. Soc. de Biol.*, 16 déc.

GALLIARD.

1914 — Insuffisance surrénale et azotémie.

PARIS — *Soc. Méd. des Hôp.*, février.

GARNIER et GERBER.

1918 — Coefficient d'imperfection uréogénique suivant les régimes, ses variations aux diverses heures de la journée.

Presse Méd., p. 182.

GARNIER et REILLY.

1916 — L'Ictère infectieux à spirochètes.

PARIS — *Soc. Médic. des Hôp.*, p. 2249.

GARNIER et REILLY.

1917 — La Spirochétose ictéro-hémorragique.

Paris Médical, n° 9.

GILBERT, CHABROL et BERNARD (H.).

1920 — L'Azotémie dans les ictères par hyperhémolyse.

Paris Médical n° 19, p. 385.

GIRAUD MARTHE.

1917 — Etudes sur les rétentions azotées.

MONTPELLIER — *Thèse n°* 16, 134 p., pp. 63-109. Firmin et Montane, imprimeurs, rue Ferdinand-Fabre et quai du Verdanson.

GIRAUD (M.) et GIRAUD (G.).

1914 — Contribution à l'étude des rétentions azotées et de leur traitement par les sérums glucosés hypertoniques en injections intraveineuses.

Montpellier Médical, juillet.

1914 — Rétentions azotées et sérum glucosé hypertonique. Faits cliniques.

Paris Médical, juillet.

GRALL (Ch.) et MARCHOUX (E.).

1910 — Traité de Pathologie exotique clinique et thérapeutique publié en fascicules sous la direction de MM. Grall et A. Clarac. Paludisme. Fascicule I, p. 338.

PARIS — Librairie J.-B. Baillière et fils, 19, rue Hautefeuille.

HAYAT.

1922 — Contribution à l'étude des accès pernicieux du paludisme.

TUNIS — *Revue Tunisienne des Sciences Médicales*, n° 3, p. 106.

JAVAL et ADLER.

1906 — La diffusion de l'urée dans les transsudats de l'organisme.

PARIS — *C. R. Soc. de Biol.*, p. 235.

JAHIER HENRI.

1921 — Contribution à l'étude de la forme hypérazotémique du typhus exanthématique.

ALGER — Travail dactylographié du service du docteur Benhamou, et présenté le 24 octobre 1921, aux juges du concours de l'Internat de première classe. Passim.

JOUVE-BALMELLE (G.).

1916 — Considérations sur la fièvre typhoïde, retirées d'une pratique de 18 mois dans le service des typhoïdiques de l'Hôpital Militaire de Marseille.

Progrès Médical, n° 17, p. 149.

KELSCH et KIENER.

1889 — Traité des maladies des pays chauds, p. 151.

Baillière et Cie, éditeurs

LAEDERICH.

1907 — Les modifications du foie consécutives aux altérations rénales.

PARIS — *Thèse*, 119 p. Passim.

LAMBLING (E.).

1921 — Précis de biochimie. Passim.

PARIS — Masson et Cie, éditeurs.

LAROCHE (GUY) et BODIN.

1914 — L'Azotémie aiguë au cours de quelques affections aiguës.

PARIS — *C. R. Soc. de Biol.*, p. 17.

LAVERAN (A.).

1907 — Traité du Paludisme, pp. 263, 382.
Masson et Cie, éditeurs.

LEBLANC et ACHARD.

1914 — Azotémie de la colique de plomb.
Paris — *Soc. Médic. des Hôp.*, 24 avril.

MANET (J.).

1919 — L'Azotémie au cours des maladies infectieuses.
Montpellier — *Thèse n°* 49, 87 p. Passim.

MANET (J.)

1920 — L'Azotémie au cours des maladies infectieuses. L'Azotémie dans la rougeole de l'enfance, dans la variole dans le typhus exanthématique. L'Azotémie médicamenteuse.
Gazette des Hôpitaux, n° 59, p. 937.

MARTINET (A.).

1921 — Diagnostic clinique, p. 221.
Paris — Masson, éditeur.

MAY (Et.).

1918 — Recherches sur la résistance globulaire des paludéens.
Paris — *Soc. Médic. des Hôp.*, p. 193.
1918 — Léthargie passagère avec oligurie, azoturie et azotémie.
Paris — *Soc. Médic. des Hôp.*, pp. 575, 888.

MERKLEN et KUDELSKI.

1919 — Valeur pronostique de l'Azotémie dans les infections aiguës.
Paris — *Soc. Médic. des Hôp.*, t. 43. 3e série, p. 604.

MIRTCHO MORPHOW.

1903 — Contribution à l'étude des Néphrites paludéennes.
Lyon — *Thèse* n° 12, 82 p. Passim. Waltener, éditeur, 3, rue Stalla.

MOLLARD.

1912 — De l'Azotémie.
Lyon Médical, p. 636.

MOOG.

1912 — Dosage de l'urée du sérum par une méthode à l'acide trichloracétique.
Paris — *C. R. Soc. de Biol.*, p. 386.

MONIER-VINARD.

1918 — Etude clinique, in Paludisme en Macédoine, 1915-1916-1917, p. 55.

Brochure publiée par l'Armée d'Orient (épuisée).

MOSNY et JAVAL.

1914 — L'Azotémie de la colique de plomb.

PARIS — *Soc. Médic. des Hôp.*, 15 mai.

NATHAM.

1919 — Brightisme et état antérieur.

Presse Méd. n° 16, p. 143.

NETTER (L.).

1917 — Résistance globulaire et paludisme.

Presse Méd. n° 67, p. 687.

PAISSEAU (G.).

1906 — Sur l'élimination et la rétention de l'urée dans l'organisme malade. Passim.

PARIS — Steinheil, éditeur, 2, rue Casimir-Delavigne.

PAISSEAU et LEMAIRE.

1916 — Résultats des examens histologiques pratiqués sur des surrénales de paludéens.

Réunion des Sciences médicales de l'armée d'Orient, 26 octobre 1916.

1916 — Accès pernicieux palustres et surrénalites aiguës.

PARIS — *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 17 oct.

1916 — L'insuffisance surrénale au cours du Paludisme primaire.

Presse Méd., nov.

PEHU, DAGUET et MARTIN.

1918 — Les Néphrites des troupes en campagne.

Journal Méd. franç., n° 3, p. 103.

PAYAN (L.), et MANET (J.).

1919 — L'Azotémie et la Diurèse ureïque.

Gazette des Hôp., n° 74, p. 1165 et n° 76, p. 1197.

RATHERY (F.) et VANSTEENBERGHE (M.).

1915 — Syndrome méningé et azotémie au cours des maladies typhoïdes.

PARIS — *Soc. Médic. des Hôp.*, n°s 35, 36, p. 1056.

RIEUX.

1922 — A propos du « paludisme chronique » des paludéens rapatriés.

Journal des Praticiens, n° 22, p. 353.

REMOND et MINVIELLE.

1917 — Le rôle de l'association thyro-parathyroïdienne dans l'Urémie.

Le rôle antitoxique de la thyroïde dans 'Urémie.

Urémie et sécrétions internes.

Bull. de l'Acad. de Méd. 3e série, t. LXXVII, pp. 105, 174, 334 et 504. — Masson et Cie, éditeurs.

ROCHAIX.

1911 — Dosage de l'Urée dans les liquides de l'organisme.

PARIS — *Revue de Méd.*, p. 723.

ROQUE et LEMOINE.

1890 — Recherches sur la toxicité urinaire dans l'impaludisme.

PARIS — *Rev. de Méd.*, p. 929.

SENEVET GEORGES.

1918 — Contribution à l'étude de la pathogénie des accès palustres.

ALGER — *Thèse, n°* 8, 92 p. Passim.

SICARD et HAGUENAU.

1914 — Dosage de l'Urée dans le sang des addisoniens.

PARIS — *Soc. Méd. des Hôp.*, 15 mai.

SOULIÉ (H.).

1917 — Traitement du paludisme.

PARIS — *Bull. Soc. de Path. exot.*, t. 10, n° 3, p. 227.

SOULIÉ (H.).

1918 — Traitement du Paludisme, p. 15.

ALGER — Jules Carbonnel, éditeur.

SOULIÉ et BUGEY.

1912 — Méningite cérébro-spinale paludéenne.

ALGER — *Bull. Méd. de l'Algérie*, 28 nov.

VALK et LANGEN.

1919 — Cités par Violle in *Le Choléra.*

PARIS — Masson et Cie, éditeurs.

VALLERY-RADOT (Pasteur).

1918 — Etudes sur le fonctionnement rénal dans les Néphrites chroniques.

PARIS — *Thèse* 1918, n° 97, 256 p. Passim.

VILLE et DERRIEN.

1914 — Chimie biologique médicale, p. 247.

PARIS — Baillière, éditeur.

WIDAL (F.).

1911 — Les grands syndromes du mal de Bright.
Journal Méd. franç., janvier.

WIDAL (F.).

1911 — Le pronostic dans le mal de Bright par le dosage de l'urée dans le sang.
PARIS — *Soc. Médic. des Hôp.*, p. 627.

WIDAL, WEILL, VALLERY-RADOT.

1914 — Pronostic des néphrites chroniques par l'azotémie. Constante d'Ambard.
Presse Médic., n° 43, p. 409.

Vu: Vu:

Le Président de thèse, *Le doyen*
H. SOULIE. J. HERAIL.

Vu et permis d'imprimer,

Alger, le 14 Juin 1922,

Le Recteur,
ARDAILLON

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 1

INTRODUCTION 5

CHAPITRE I. — LES FAITS CLINIQUES..... 11

I. Paludisme d'allure normale et hyperazotémie 13

II. Paludisme d'allure grave sans hyperazotémie 20

III. Paludisme d'allure grave et hyperazotémie 30

IV. Paludisme et recherche du coefficient uro-toxique 43

CHAPITRE II. — INTERPRETATION DES FAITS CLINIQUES 47

Physio-pathologie de l'hyperazotémie dans les maladies infectieuses 47

Physio-pathologie de l'hyperazotémie dans le paludisme..... 49

Pathogénie des accidents pernicieux 54

Symptomatologie 62

Diagnostic 64

Pronostic 65

CHAPITRE III. — LES TECHNIQUES 67

Dosage de l'urée par la méthode gazométrique 67

La réaction de Hay 74

CHAPITRE IV. — TRAITEMENT 77

CONCLUSIONS 81

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 85